

Année: 2021

Thèse N°: 362

# Le syndrome hyperéosinophilique idiopathique : de la physiopathologie au traitement

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2021*

PAR

**Madame Rania ALAALMAOUI**  
*Née le 16 Mars 1994 à Rabat*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Médecine**

**Mots Clés** : Hyperéosinophilie; Syndrome hyperéosinophilique;  
Syndrome hyperéosinophilique idiopathique; Corticothérapie

### Membres du Jury :

**Monsieur Azlarab MASRAR**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Madame Souad BENKIRANE**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Monsieur Abdellah DAMI**

Professeur de Biochimie

**Monsieur Anas JEAIDI**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صِدْقَةُ اللَّهِ الْعَظِيمِ



**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

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOUA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

**Décembre 1992**

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

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS 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

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)  
Anesthésie - Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

Médecine Interne - [Doyen de la FMPR](#)  
Neurologie

Gynécologie - Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)  
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

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

\*Enseignant militaire

### **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. OUZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

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

### **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

### **Novembre 1998**

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

### **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

### **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

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 Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)  
Gynécologie Obstétrique

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

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

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. HROUA 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. SABBAAH 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  
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\*

### 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\*

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 Aff Acad. Est.  
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  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
  
Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie

\*Enseignant militaire

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

#### **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\*  
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

Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**  
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

\*Enseignant militaire

### **Octobre 2007**

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

### **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\*  
Pr. ENNIBI Khalid \*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamyia  
Pr. LAMSAOURI Jamal \*

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

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  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique

\*Enseignant militaire

Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezhia \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

### **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

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCI 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  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI NIZARE

Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

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

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

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  
Radiologie  
Neuro-chirurgie

\*Enseignant militaire

Pr.EL GUERROUJ Hasnae  
 Pr.EL HARTI Jaouad  
 Pr.EL JAOUADI 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  
 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 \*

**AVRIL 2013**

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

**MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

**MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
 Pr.BENCHAKROUN Mohammed \*  
 Pr.BOUCHIKH Mohammed  
 Pr. EL KABBAJ Driss \*  
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
 Pr. HARDIZI Houyam  
 Pr. HASSANI Amale \*  
 Pr. HERRAK Laila  
 Pr. JEAIDI Anass \*  
 Pr. KOUACH Jaouad\*  
 Pr. MAKRAM Sanaa \*  
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
 Pr. SEKKACH Youssef\*  
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

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  
 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  
  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
  
 Toxicologie  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Thoracique  
 Néphrologie  
 Biochimie-Chimie  
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
 Pédiatrie  
 Pneumologie  
 Hématologie Biologique  
 Gynécologie-Obstétrique  
 Pharmacologie  
 CCV  
 Médecine Interne  
 Gynécologie-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\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

**AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

**PROFESSEURS AGREGES :****JANVIER 2016**

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

**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  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

**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\*

**NOVEMBRE 2018**

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

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

Dermatologie  
Rhumatologie

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

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  
Immunologie

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

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

\*Enseignant militaire

## **NOVEMBRE 2019**

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| Pr. AATIF Taoufiq*              | Néphrologie                                 |
| Pr. ACHBOUK Abdelhafid *        | Chirurgie réparatrice et plastique          |
| Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid    | Radiothérapie                               |
| Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah* | Gynécologie-Obstétrique                     |
| Pr. BASSIR RIDA ALLAH           | Anatomie                                    |
| Pr. BOUATTAR TARIK              | Néphrologie                                 |
| Pr. BOUFETTAL MONSEF            | Anatomie                                    |
| Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed * | Chirurgie-Générale                          |
| Pr. BOUZELMAT HICHAM *          | Cardiologie                                 |
| Pr. BOUKHRIS JALAL *            | Traumatologie-Orthopédie                    |
| Pr. CHAFRY BOUCHAIB *           | Traumatologie-Orthopédie                    |
| Pr. CHAHDI HAFSA*               | Anatomie pathologique                       |
| Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *       | Neuro-chirurgie                             |
| Pr. DAMIRI AMAL *               | Anatomie Pathologique                       |
| Pr. DOGHMI NAWFAL*              | Anesthésie-Réanimation                      |
| Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR        | Pharmacie-Galénique                         |
| Pr. EL ANNAZ HICHAM*            | Virologie                                   |
| 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. JNIENE 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                      |

\*Enseignant militaire

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Pr. ABOUDRAR Saadia            | Physiologie   |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima         | Biochimie-chimie  |
| Pr. ALAOUI KATIM               | Pharmacologie   |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie  |
| Pr. ANSAR M'hammed             | Chimie Organique et Pharmacie Chimique                          |
| Pr .BARKIYOU Malika            | Histologie-Embryologie  |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed            | Génétique Humaine   |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz        | Applications Pharmaceutiques                                    |
| Pr. DAKKA Taoufiq              | Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u> |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbes     | Pharmacologie   |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine          | Biologie moléculaire/Biotechnologie                             |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique  |
| Pr. RIDHA Ahlam                | Chimie  |
| Pr. TOUATI Driss               | Pharmacognosie  |
| Pr. ZAHIDI Ahmed               | Pharmacologie   |

### **PROFESSEURS HABILITES :**

|                                 |                           |
|---------------------------------|---------------------------|
| Pr .BENZEID Hanane              | Chimie                    |
| Pr. CHAHED OUZZANI 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*



***A mes chers parents qui m'ont doté d'une éducation digne,***

*Je vous dois et vous dédie mon travail, sans vous je serais pas devenue le médecin et la jeune femme que je suis à présent. Votre amour a fait de moi ce que je suis maintenant. Quoique je dise quoique je fasse, je ne saurais vous remercier assez pour tout ce que vous faites pour nous, j'espère vous rendre fiers et être à la hauteur de toutes vos espérances.*

***A mon cher père Mohamed,*** pour le goût de l'effort et de rigueur qu'il a suscité en moi, je le remercierais jamais assez pour ses sacrifices.

***A ma chère mère bouchra, à la femme la plus forte*** et la plus bienveillante que je puisse connaître, ta présence à mes côtés à toujours été une source de force durant toutes ces années.

***A ma chère Nana, ma deuxième maman,*** une femme exceptionnelle qui a été là pour moi dès ma naissance, je la remercierais jamais assez pour tout ce qu'elle a pu faire durant toutes ses années

***A ma chère petite sœur,*** je te dédie ce travail pour tout le soutien, l'aide et les efforts que t'as fait pour que je puisse réussir et atteindre mes objectifs durant toutes ces années. Je pourrais jamais t'en remercier assez.

***A tous les membres de ma famille,*** je ne saurais exprimer ma gratitude, ma considération et mes remerciements pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail également en reconnaissance pour tout votre amour et votre bonté durant mes 27 ans d'existence.

***A mon cher oncle, Dr. Adnane Rhazali, mon exemple, je vous dédie spécialement ce travail en reconnaissance pour tout ce que vous avez pu faire pour moi et pour notre famille, votre aide de près ou de loin et votre générosité exceptionnelle. Et surtout, vous avez su me transmettre votre amour pour LA Médecine mais également le fait de vouloir aider toutes les personnes de toutes les manières possibles .J'espère vous rendre fier cher tonton.***

***A toutes ces personnes qui me portent un amour sincère et qui se réjouissent de mon bonheur ;***

***A ma meilleure amie Amal,***

*Je ne saurais exprimer ma gratitude et tout l'amour que j'ai pour toi. Tu as toujours été là pour moi, tu m'as toujours soutenue et encouragée et juste pour cela je ne pourrais jamais te remercier assez.*

*Je te dédie ce travail en reconnaissance de ta compréhension, ton aide, ton soutien, ton honnêteté et ta sincérité.*

***A ma meilleure amie d'enfance Narjiss, qui*** malgré la distance aurait une place précieuse dans mon cœur, je te dédie ce travail pour tout ton soutien et amour durant ces 21 ans d'amitié.

***A mon cher Ali,*** mon partenaire, mon meilleur ami et mon confident, je te dédie ce travail en reconnaissance pour tout ce t'as pu faire pour moi, ta bienveillance, ton soutien et tous tes conseils.

***A mes chères amies Lidia Wagdi, Chaima Benarafa, Sarah Ayach, Amina abdelhamid, Salma Moussi , Nour ElMalky, Chaimae Taleb , Maroua Benosmane .*** Je suis très chanceuse que vous fassiez partie de ma vie, vous avez toujours été là pour moi, et je vous remercie pour votre aide, votre soutien, votre sincérité et votre amour.

***A mon cher cousin Hamza ElOuagari, notre relation ne s'est pas limitée à un lien de famille, je suis très chanceuse de t'avoir comme ami, petit frère protecteur et confrère également.***

***A mes amis et partenaires de garde et de service ; Aabyr AlAsfar, Hamza, Fatimazahra Belhaj, Amal Rochdi, Imane Saidi, Oualid Assouab, Mehdi Ilahiane, Amal Essafi ...***

*Vous avez été d'un soutien et d'une aide très appréciée durant toutes les situations difficiles et de stress, je vous exprime ma gratitude et ma considération et vous dédie par la même occasion ce travail modeste en reconnaissance de votre amitié. Je vous remercie pour tout, et je vous souhaite beaucoup de succès dans votre vie et une carrière très réussie.*

***A tous les confrères et consœurs, qui ont été là durant ces années en études médicales, tous mes collègues, mes confrères et consœurs, je vous remercie pour tout l'aide que vous avez pu apporter de près ou de loin et je vous dédie ce travail en guise de reconnaissance.***

# *Remerciements*



***A notre maître et rapporteur de thèse***

***Mme Benkirane Souad***

***Professeur en hématologie biologique***

*Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidés, avec  
bienveillance, flexibilité et disponibilité .*

*Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités humaines n'ont d'égal  
que votre compétence. Qu'il me soit permis, Madame , de vous  
présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et  
l'expression de ma profonde reconnaissance.*

***A notre maître et Président de thèse***

***Mr Azlarab Masrar***

***Professeur en hématologie biologique***

*Vous avez aimablement accepté de présider le jury de cette thèse*

*Avec tout le respect que nous vous devons, veuillez trouver ici,*

*l'expression de nos sincères remerciements et reconnaissance.*

***A Notre maître et juge de thèse***

***Monsieur Jaïdi Anass***

***Professeur en hématologie biologique***

*Permettez-nous de vous remercier cher maître d'avoir accepté de juger ce travail et nous avoir honorés par votre présence parmi les membres du jury.*

*Veillez agréer, cher professeur notre reconnaissance*

***A Notre maître et juge de thèse***

***Monsieur Dami Abdellah***

***Professeur en Biochimie***

*Nous vous remercions pour avoir accepté de faire partie de nos jury.*

*Veillez trouver dans ce travail , cher Maitre, le témoignage de notre  
grande estime et de notre sincère reconnaissance.*



## ***Liste des abréviations***



**ANCA** : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

**ATP** : Adénosine-tri-phosphate

**BCR- ABL1** : Gène de fusion sur le chromosome Philadelphie

**BCR JAK2** : Gène de fusion

**C/EBP** : Cytidine-Cytidine-Adenosine-Adenosine-Thymidine (CCAAT)  
enhancer binding protein

**C3a et C5a** : Fractions a du complément 3 et 5

**CCAAT** : Cytidine-Cytidine-Adenosine-Adenosine-Thymidine

**CCL 11** : chimiokine (éotaxine)11 à motif CC

**CCL 5** : (RANTES) chimiokine 5 a motif CC

**CCR3** : Récepteur de chimiokine type 3 a motif C-C

**CD34** : Cluster de différenciation

**CEL** : Leucémie chronique à éosinophiles

**CFU** : Colony forming unit

**CRP** : Protéine réactive C

**CXCL5** : Chimiokine 5 a motif CXC

**DAMP** : Modèle moléculaire associé aux dommages

**ECP** : Protéine cationique éosinophile

**EDN** : Neurotoxine dérivée des éosinophiles

**ENA 78** : Protéine 78 d'activation des neutrophiles dérivée de l'épithélium

**EPO** : Peroxydase éosinophile

**Fc gamma RII** : Récepteur Fc gamma de type II

**FGFR1** : Fibroblast growth factor receptor 1

**GATA-1** : Erythroid transcription factor

**GM-CSF R alpha / bêta** : facteur de stimulation des colonies de granulocytes et macrophages

**GRO alpha** : Protéine alpha régulée par la croissance

**HCST** : Transducteur de signal des cellules hématopoïétiques

**HE** : Hyperéosinophile

**ICAM** : Molécule d'adhésion intercellulaire

**IL-25 et IL-33** : Interleukine 25 et 33

**IL-3R alpha** : La sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine 3

**IL-5R alpha** : La sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine 5

**INF -g** : Interféron gamma

**JAK2** : Janus kinase 2

**LMC** : Leucémie myéloïde chronique

**LTC4** : Leucotriène C4

**MADCAM-1** : Molécule d'adhésion cellulaire d'adressage muqueuse 1

**MBP** : major binding protein

**MBP-1** : Protéine basique majeure de granule éosinophile 1

**MCP** : Protéine Chimiotactique monocyte

**MHC II** : Complexe majeur d'histocompatibilité de classe II

|                |  |
|----------------|--|
| <b>MIG</b>     | : Monokini induite par l'interféron gamma                                      |
| <b>MIP</b>     | : Protéine inflammatoire des macrophages                                       |
| <b>NFS</b>     | : Numération formule sanguine  |
| <b>NGF</b>     | : Facteur de croissance nerveuse   |
| <b>NOS</b>     | : Not otherwise specified  |
| <b>NSF</b>     | : Protéines de fusion sensible au N-ethylmaleimide                             |
| <b>OSMR</b>    | : Sous-unité bêta du récepteur spécifique de l'oncostatine M                   |
| <b>PAF</b>     | : Platelet activating factor   |
| <b>PAF-R</b>   | : Récepteur du facteur d'activation des plaquettes                             |
| <b>PAMP</b>    | : Modèle moléculaire associé aux pathogènes                                    |
| <b>PAR-1/2</b> | : Récepteur activé par protéinase 1, 2   |
| <b>PD2R2</b>   | : Récepteur 2 de la prostaglandine D2  |
| <b>PECAM</b>   | : Molécule d'adhésion des cellules endothéliales plaquettaires                 |
| <b>PGE2-R</b>  | : Sous-type EP3 du récepteur de la prostaglandine E2                           |
| <b>PNE</b>     | : Polynucléaire éosinophile  |
| <b>PSGL1</b>   | : Ligand de la Glycoprotéine P-selectine 1                                     |
| <b>PSGL-1</b>  | : Ligand 1 de glycoprotéine de P-sélectine                                     |
| <b>PU 1</b>    | : Facteur de transcription   |
| <b>PUVA</b>    | : Photothérapie associée l'irradiation du corps par les rayons Ultra-Violets A |
| <b>RAGE</b>    | : Récepteur pour les produits finaux de glycosylation avancée                  |

|                |   |
|----------------|---|
| <b>ROS</b>     | : Espèces réactives a l'oxygène                                     |
| <b>SCF</b>     | : Facteur des cellules louches                                      |
| <b>SCFR</b>    | : Kit de récepteur de facteur de croissance mast / cellules souches |
| <b>SDF 1</b>   | : facteur 1 dérivé des cellules stromales                           |
| <b>SHE</b>     | : Syndrome hyperéosinophilique                                      |
| <b>SHEI</b>    | : Syndrome Hypereosinophilique Idiopathique                         |
| <b>Siglec</b>  | : Lectine de type Ig liant l'acide sialique                         |
| <b>SNAP</b>    | : Protéines solubles d'attachement                                  |
| <b>SNARE</b>   | : Récepteur des protéines solubles d'attachement                    |
| <b>ST2</b>     | : Suppression de la tumorigénicité 2                                |
| <b>TGF</b>     | : Facteur de croissance transformant                                |
| <b>TH17</b>    | : T-helper 17   |
| <b>TLR</b>     | : Récepteur de type péage   |
| <b>TNF</b>     | : Facteur de nécrose tumorale                                       |
| <b>TNF-R</b>   | : Récepteur du facteur de nécrose tumorale                          |
| <b>TRAIL R</b> | : Récepteur de ligand inducteur d'apoptose lié au TNF               |
| <b>TYRO</b>    | : Tyrosine-kinase-binding protein                                   |
| <b>VAMP</b>    | : Protéines de membranes associées aux vésicules                    |
| <b>VCAM</b>    | : Protéine d'adhésion des cellules vasculaires 1                    |
| <b>VEGF</b>    | : Facteur de croissance endothelial vasculaire                      |
| <b>VHC</b>     | : Hépatite C  |



## ***Liste des illustrations***



## Liste des figures

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure 1 : L'éosinopoïèse</b> .....  | 9  |
| <b>Figure 2 : Régulation des PNE</b> .....  | 11 |
| <b>Figure 3 : Illustration en 3D de l'éosinophile</b> .....   | 13 |
| <b>Figure 4 : Morphologie du Granulocyte éosinophile</b> .....  | 14 |
| <b>Figure 5 : Image ultra structurale d'un éosinophile humain.</b> .....  | 17 |
| <b>Figure 6 : Classification de divers types de molécules de surface cellulaire trouvées sur les éosinophiles</b> .....                               | 21 |
| <b>Figure 7 : Libération de médiateurs par les éosinophiles</b> .   | 37 |
| <b>Figure 8 : Classification internationale actuelle des HE</b> .....   | 43 |
| <b>Figure 9 : Investigations initiales à effectuer devant une hyperéosinophilie</b> .....   | 48 |
| <b>Figure 10 : Algorithme diagnostique pour l'évaluation de l'éosinophilie selon la classification 2016 de l'OMS des troubles éosinophiles.</b> ..... | 50 |
| <b>Figure 11 : Image d'infiltrats pulmonaires bilatéraux éosinophiles</b> .....   | 68 |
| <b>Figure 12 : Diagnostic étiologique de l'éosinophilie</b> .....   | 71 |
| <b>Figure 13 : Conduite à tenir devant une éosinophilie</b> .....   | 72 |
| <b>Figure 14 : Évaluation diagnostique de l'éosinophilie persistante.</b> .....   | 77 |
| <b>Figure 15 : Traitement des Syndromes Hyperéosinophiliques</b> .....  | 85 |

## Liste des tableaux

|  |    |
|--|----|
| <b>Tableau 1</b> : Récepteurs inhibiteurs sur les éosinophiles .....                                 | 34 |
| <b>Tableau 2</b> : Propriétés des protéines de la matrice .....                                      | 36 |
| <b>Tableau 3</b> : Classification et définitions.....  | 40 |
| <b>Tableau 4</b> : Classification de l'HE .....  | 42 |
| <b>Tableau 5</b> : Critères de diagnostic pour CEL, NOS.....   | 44 |
| <b>Tableau 6</b> : Examens de première intention face à une éosinophilie .....                       | 47 |
| <b>Tableau 7</b> : Examens de deuxième intention.....  | 48 |
| <b>Tableau 8</b> : Approche chez un patient présentant un taux d'éosinophiles élevés .....           | 49 |
| <b>Tableau 9</b> : les différentes étiologies de l'éosinophilie .....                                | 51 |
| <b>Tableau 10</b> : Étiologies les plus probables en fonction de l'intensité de l'éosinophilie ..... | 52 |
| <b>Tableau 11</b> : Critères diagnostiques .....   | 75 |

# *Sommaire*



|   |    |
|---|----|
| <b>Introduction</b> .....   | 1  |
| <b>Historique</b> .....   | 4  |
| <b>De L'éosinophile A L'hypercéosinophilie</b> .....                | 7  |
| I. Généralités : .....  | 8  |
| 1. Origine : .....  | 8  |
| 1.1. Mécanismes de différenciation et de régulation : .....         | 8  |
| 1.2. Ontogénèse, survie et répartition : .....                      | 10 |
| 1.3. Mobilisation et domiciliation des éosinophiles : .....         | 12 |
| 2. Structure : .....  | 13 |
| 2.1. Introduction .....   | 13 |
| 2.2. Cytologie : .....  | 13 |
| 2.3. Granules et dégranulation.....                                 | 15 |
| 2.4. Molécules de surface : .....                                   | 18 |
| 2.4.1. Récepteurs de cytokines : .....                              | 18 |
| 2.4.2. Molécules d'adhésion : .....                                 | 20 |
| 2.4.3. Récepteurs de chimiokines : .....                            | 23 |
| 2.4.4. Autres récepteurs pour la migration des éosinophiles : ..... | 25 |
| 2.4.5. Récepteurs d'immunoglobulines .....                          | 25 |
| 2.4.6. Capteurs d'immunité innée.....                               | 27 |
| 2.4.7. Récepteurs pour la présentation de l'antigène : .....        | 30 |
| 2.4.8. Récepteurs inhibiteurs : .....                               | 32 |
| 3. Fonctions des éosinophiles activés : .....                       | 34 |
| 3.1. Cellules cytotoxiques : .....                                  | 34 |
| 3.2. Cellules inflammatoires : .....                                | 38 |
| 3.3. Cellules immunomodulatrices : .....                            | 38 |
| 4. Définition et classification : .....                             | 39 |
| <b>L'hypercéosinophilie</b> .....                                   | 41 |
| I. Définition .....   | 42 |
| II. Orientations diagnostiques : .....                              | 45 |

|        |   |           |
|--------|---|-----------|
| III.   | Démarche diagnostique initiale face à une hyperéosinophilie ..... | 46        |
| IV.    | Etiologies : .....  | 51        |
|        | <b>Le syndrome hypereosinophilique idiopathique (SHE) .....</b>   | <b>53</b> |
| I.     | Introduction .....  | 54        |
| II.    | Définition .....  | 55        |
| III.   | Diagnostic : .....  | 56        |
| A.     | Manifestations .....  | 57        |
| 1.     | En Hématologie .....  | 57        |
| 2.     | Manifestations cliniques.....                                     | 59        |
| 2.1.   | Les manifestations cutanées .....                                 | 59        |
| 2.2.   | Manifestations cardiaques : .....                                 | 60        |
| 2.3.   | Manifestations neurologiques.....                                 | 64        |
| 2.3.1. | Atteintes Neurologiques Centrales Focales : .....                 | 64        |
| 2.3.2. | Dysfonctionnement du système nerveux central.....                 | 64        |
| 2.3.3. | Neuropathies périphériques : .....                                | 65        |
| 2.4.   | Les manifestations pulmonaires.....                               | 67        |
| 2.5.   | Manifestations oculaires : .....                                  | 69        |
| 2.6.   | Manifestations rhumatologiques : .....                            | 69        |
| 2.7.   | Atteinte du système digestif : .....                              | 70        |
| 2.8.   | Manifestations immunologiques : .....                             | 70        |
| B.     | Diagnostic étiologique : .....                                    | 71        |
| C.     | Diagnostic Positif : .....  | 72        |
| IV.    | Traitement : .....  | 78        |
| 1.     | Corticotherapie : .....   | 79        |
| 2.     | Les immunosuppresseurs : .....                                    | 80        |
| 2.1.   | L'hydroxyurée ou hydroxycarbamide : .....                         | 80        |
| 2.2.   | Interféron alpha recombinant : .....                              | 81        |
| 2.3.   | Autres immunosuppresseurs : .....                                 | 82        |
| 3.     | Les nouvelles thérapeutiques : .....                              | 83        |
| 3.1.   | Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK).....                  | 83        |

|  |    |
|--|----|
| 3.2. Les anticorps monoclonaux anti-IL 5 (mépilizumab):..... | 84 |
| V. Indications et Suivi .....                                | 85 |
| <b>Conclusion</b> .....                                      | 88 |
| <b>Résumés</b> .....   | 91 |
| <b>Bibliographie</b> .....                                   | 95 |



# ***Introduction***



Les éosinophiles sont des globules blancs qui se développent dans la moëlle des os, et qui sont généralement présents dans le sang en faible pourcentage. Leur nom vient du fait qu'ils « aiment » (-phile) l'éosine (un colorant acide, de couleur rouge, qui se fixe aux éosinophiles, ce qui les distingue des autres sortes de globules blancs).

L'éosinophilie sanguine est définie comme le taux d'éosinophiles supérieur à 0,5 G / L. L'hyperéosinophilie (HE) désigne une augmentation des éosinophiles sanguins supérieure à 1,5 G / L et / ou une éosinophilie tissulaire anormale.

L'éosinophilie peut être observée dans de nombreuses allergies, maladies infectieuses ou néoplasiques et doit être expliquée en fonction de la situation clinique du patient. En l'absence d'explication, les éosinophiles supérieurs à 1 G / L doivent être surveillés et un examen clinique doit être effectué. Plus de 1,5 G / L, ET doit être confirmé pour au moins deux échantillons.

L'évaluation doit non seulement rechercher la cause, mais également trouver les complications de cette éosinophilie. Cela peut être un indicateur précoce d'une maladie du sang ou d'un cancer et d'un syndrome hyperéosinophilique (SHE), entité récemment décrite. Compte tenu des maladies graves associées, l'exploration de l'HE est un enjeu majeur. Pour les cliniciens, l'hyperéosinophilie est encore peu connue voire négligeable en dehors d'une amnésie clinique suggestive. Sa représentation est très hétérogène, presque non spécifique. Cependant, dans la pratique actuelle, il existe encore peu d'études sur les lignées cellulaires éosinophiles, leur atteinte peut conduire à une défaillance d'organes multiples associée à un mauvais pronostic. Pour autant, dans la plupart des cas, un traitement précoce peut

apporter des résultats bénéfiques. Si une cause classique de l'HE est identifiée, le traitement est donc étiologique. Cependant, l'association d'un traitement bref à base de cortisone est possible, et ce pour faire baisser le taux d'éosinophiles plus rapidement, si les éosinophiles causent des dégâts préoccupants au niveau des tissus.

Ce travail a pour objectifs de :

- Définir la physiologie et la physiopathologie de l'HE
- Elucider le profil étiologique
- Définir le syndrome hyperéosinophilique idiopathique
- Mise au point des particularités cliniques et évolutives
- Déterminer les différents moyens diagnostics et traiter

# *Historique*



En 1879, Paul Ehrlich a publié sa technique de coloration des frottis sanguins et la méthode de comptage des cellules sanguines à l'aide d'un colorant de goudron de houille, et a mentionné pour la première fois les éosinophiles. L'éosine est un colorant synthétique rouge vif, qui est produit par l'effet du brome sur la fluorescéine et tache les protéines basiques en raison de son acidité. Il a été découvert en 1874 par Heinrich Caro, directeur de la société chimique allemande Badische Anilin- und Soda-Fabrik. Ehrlich a introduit le terme « éosinophiles » pour décrire les cellules avec des particules (qu'il appelait particules alpha) qui ont une affinité pour l'éosine et d'autres colorants acides. Il a également observé des granules bêta indulinophiles de coloration noire dans des éosinophiles dérivés de la moelle osseuse, qui étaient probablement des granules cristalloïdes immatures dans des myélocytes éosinophiles. Ehrlich a décrit les caractéristiques des particules alpha et la distribution des cellules dans diverses espèces et tissus. Il croyait à juste titre que le contenu des particules alpha était des produits de sécrétion et a décrit plusieurs causes d'éosinophilie, notamment l'asthme, diverses maladies de la peau, des vers et des réactions médicamenteuses. Cependant, avant Ehrlich, d'autres pouvaient presque certainement observer la cellule. En 1846, Thomas Wharton Jones (1808-1891) a décrit des « cellules sanguines granulaires » chez la lamproie, grenouilles, volailles, chevaux, éléphants et humains. Il a « emprunté » le terme « granulocyte » à Julius Vogel (1814-1880), qui a observé des cellules similaires dans l'exsudat inflammatoire. Vogel a alors pris connaissance des travaux de Gottlieb (Theophile) Gluge (1812-1898), qui a utilisé le terme « globule inflammatoire complexe » pour décrire le pus et les cellules sériques. Près de 20 ans avant qu'Ehrlich ne développe la méthode de coloration, Max Johann Sigismund Schultze (1825-1874) a utilisé la

microscopie thermique pour effectuer des expériences fonctionnelles sur des cellules granulaires grossières, et les résultats ont montré qu'elles avaient un mouvement d'amibe et une phagocytose. Bien que ces premiers chercheurs aient reconnu les cellules granulaires uniques, l'utilisation de colorants par Ehrlich a été une contribution historique, annonçant la recherche et les études moderne sur les éosinophiles et autres globules blancs.

*De L'éosinophile*  
**A**

*L'hypereosinophilie*



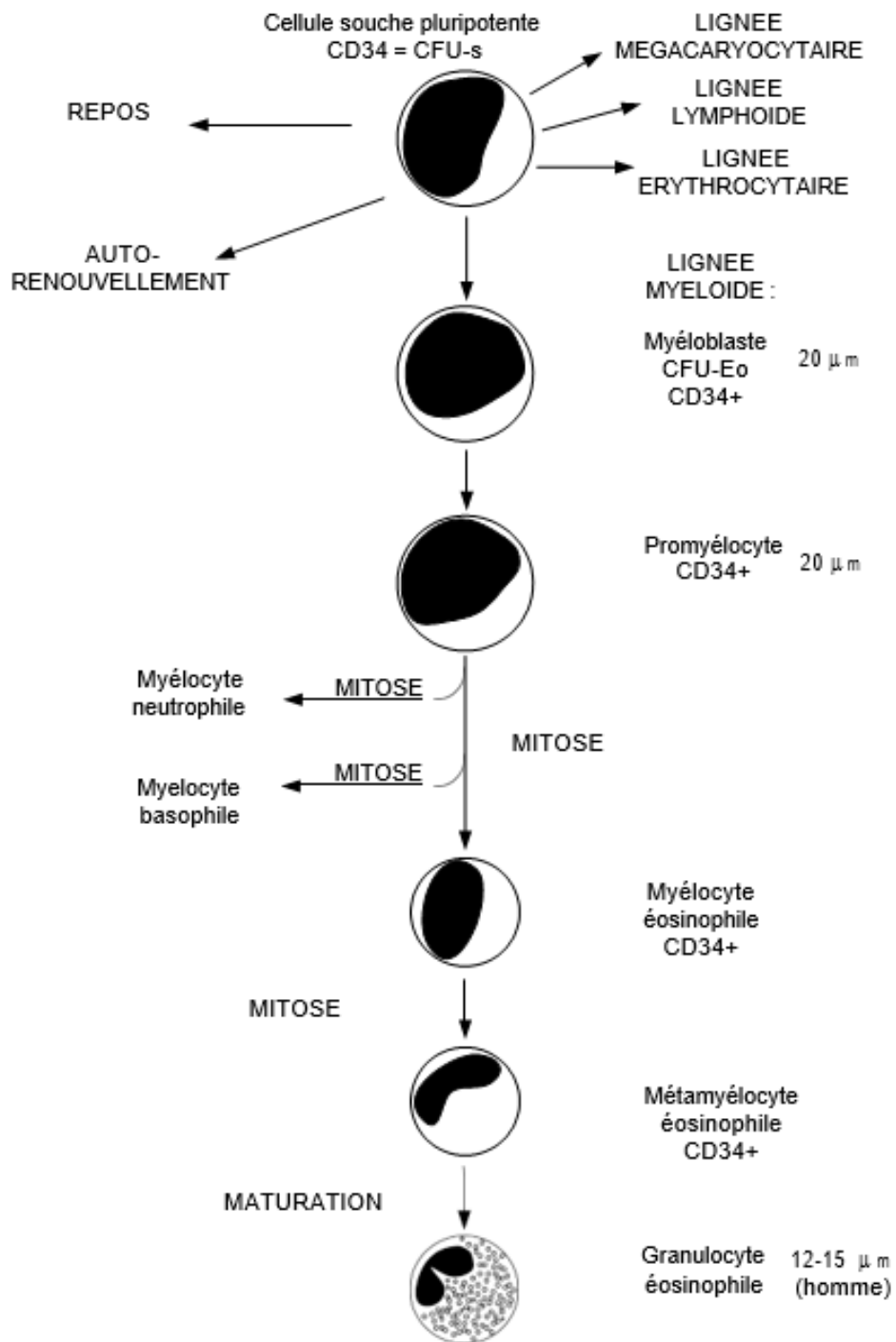
## **I. Généralités :**

Les granulocytes éosinophiles sont des cellules sanguines caractérisées par la présence de nombreuses granulations intracytoplasmiques. Ils sont présents dans les tissus et en faible quantité dans le sang chez le sujet sain (< 5% du nombre total de leucocytes). Ceux-ci circulent brièvement dans le sang avant de rester au sein de certains tissus particuliers de l'organisme, essentiellement du tube digestif. Les éosinophiles participent à l'immunité innée en induisant une réponse inflammatoire non spécifique (cytotoxicité et fonction pro-inflammatoire). En raison de la fonction immunomodulatrice, ils peuvent également induire des réponses spécifiques. Selon leur cible, les éosinophiles peuvent avoir des effets bénéfiques : Anti-parasitaire, antibactérien ou anti-tumoral ; mais aussi nocifs pour les cellules de l'hôte pendant la réaction allergique.

### **1. Origine :**

#### **1.1. Mécanismes de différenciation et de régulation :**

L'éosinopoïèse, c'est-à-dire la formation d'éosinophiles (Figure 1) s'effectue principalement dans la moelle osseuse ; les sites auxiliaires sont la rate (2), thymus et les nœuds lymphatiques (3). Une partie de la différenciation peut aussi avoir lieu dans les tissus. Les éosinophiles constituent un des termes possibles de l'évolution de la lignée myéloïde, elle-même issue des cellules souches hématopoïétiques qui sont indifférenciées.

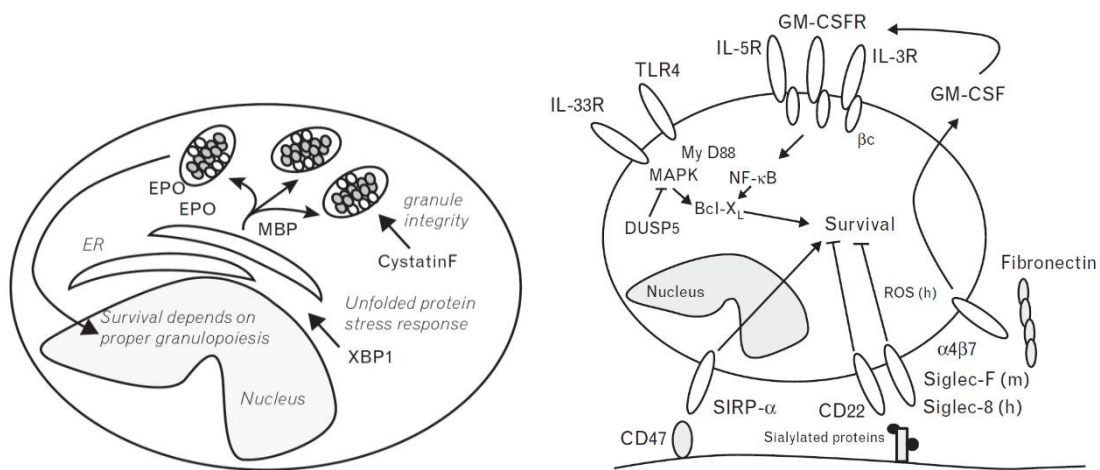


**Figure 1 : L'éosinopoïèse**

## 1.2. Ontogenèse, survie et répartition :

Le PNE est dérivé de cellules pluripotentes présentant les caractéristiques suivantes: La capacité de se dissocier rapidement des autres lignées (précurseurs lymphoïdes et myéloïdes) par l'expression exclusive de CD-34 (cluster de différenciation) suivi de l'expression de la sous-unité  $\alpha$  puis l'expression du récepteur de l'interleukine 5 (IL-5R $\alpha$ ) et celle du CD-38 et des sous-unités  $\alpha$  du récepteur de l'interleukine 3 (IL-3R $\alpha$ ). En plus, l'Expression secondaire de la sous-unité  $\alpha$  du facteur de stimulation des colonies de macrophages et granulocytes (GM-CSF R $\alpha$ ) avec l'expression de GM-CSF R $\beta$ , peuvent former des récepteurs de haute affinité pour IL-5, IL-3 et GM-CSF (4). Concernant les autres lignes, seule une petite quantité de protéines GATA-1 et GATA-2 est exprimée, mais en concomitant avec le Facteur de transcription PU.1 (généralement spécifique au précurseur des polynucléaires neutrophiles et macrophages pour le PU.1 et les globules rouges et Mégacaryocytes pour GATA-1). Ces cellules ont aussi la capacité d'exprimer les protéines de la famille des CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP) dont C/EBP alpha (C/EBP $\alpha$ ) et epsilon (C/EBP $\epsilon$ ).

Leur survie (5) est régulée par des facteurs internes et externes (Fig.2) :



**Figure 2 : Régulation des PNE**

- Facteurs internes : L'importance de XBP1 (6) et de la cystatine C (7), dans la survie des PNE.
- Facteurs externes :
  - Circulation : IL-3, IL-5 et GM-CSF, ainsi que la voie nF-κB et les alarmines (IL-25 et IL-33)
  - Liaison cellulaire : l'intégrine  $\alpha4\beta7$  présente un effet inducteur par synthèse par le PNE du GM-CSF dès qu'il s'associe au ligand, contrairement au CD-22 Siglec-8 qui permettra l'apoptose des éosinophiles. Le PNE immature se répartit principalement en intramédullaire. Une fois dans la circulation sanguine, le milieu de transition (la demi-vie est d'environ 18Heures) (8), ils sont répartis dans la lamina propria du tissu du système digestif (principalement le caecum), dans les poumons, le thymus, l'utérus et les glandes mammaires, tissu adipeux et rate. (9)

### 1.3. Mobilisation et domiciliation des éosinophiles :

Dans des conditions physiologiques, après avoir circulé pendant moins de 24 h, les PNE recrutés ciblent préférentiellement le tractus gastro-intestinal, les glandes mammaires, l'utérus et le thymus.

Cette domiciliation est principalement due à la chimiokine éotaxine-1(CCL11) ;(10).

Cette chimiokine, principalement produite par les cellules épithéliales, peut également être sécrétée par les mastocytes, les macrophages alvéolaires, les éosinophiles elles-mêmes, les fibres musculaires lisses bronchiques et l'endothélium vasculaire.

C'est un facteur important dans la régulation de l'homéostasie des éosinophiles dans de nombreux tissus par l'intermédiaire de son récepteur CCR3. D'autres molécules d'adhérence contrôlent la margination, la diapédèse et la localisation tissulaire des PNE.

C'est la combinaison de ces différents facteurs qui détermine la présence ou l'absence de migration tissulaire et le type d'infiltration tissulaire.

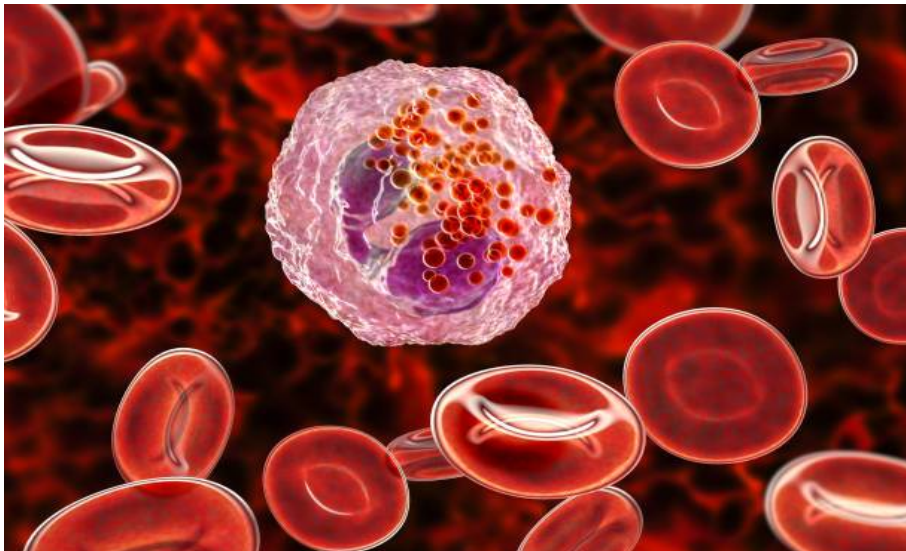
C'est la combinaison de ces différents facteurs qui détermine la présence ou l'absence de migration tissulaire et le type d'infiltration tissulaire.

De nombreuses autres molécules, que les éosinophiles expriment de manière transmembranaire, ont des propriétés de chimiotaxie et/ou d'activateur : fractions du complément activé, PAF, anaphylaxie, métabolites de l'acide arachidonique comme les leucotriènes et les prostaglandines, ou encore histamine. (11,12)

## 2. Structure :

### 2.1. Introduction

Les éosinophiles humains matures se distinguent facilement par une population importante de granules sécrétoires appelés granules secondaires, cristallins ou spécifiques. Les éosinophiles sont également caractérisés par un système vésiculaire proéminent, un noyau polylobé avec une chromatine nucléaire condensée et marginée et des corps lipidiques osmiophiles. De plus, des particules de glycogène denses aux électrons et un petit nombre de granules primaires, positifs pour Charcot et Leyden, sont observées dans le cytoplasme des éosinophiles.



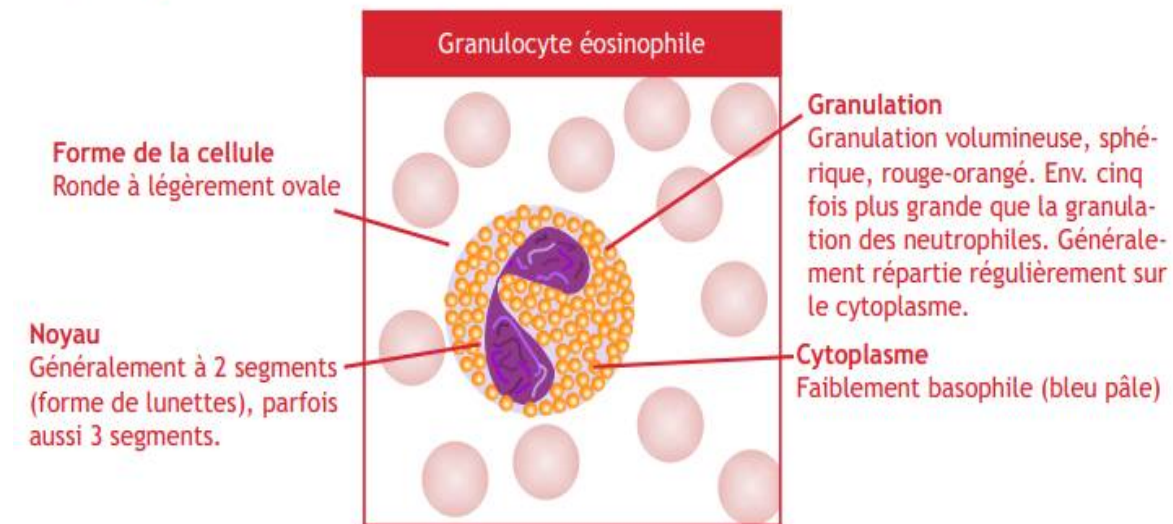
**Figure 3 :** Illustration en 3D de l'éosinophile

### 2.2. Cytologie :

C'est probablement la première fois que des polynucléaires éosinophiles sont décrits par Gottlieb (Théophile) Gluge, puis repris par Julius Vogel et ses compagnons. C'était Paul Ehrlich, qui a publié la méthode d'isolement en 1879 (13), grâce à la découverte en 1854 du procédé de la production d'éosine (pigment rouge

avec capacité de liaison aux protéines basiques, nommée d'après la déesse grecque de l'aurore) par Heinrich Caro par réaction du bromure avec la fluorescéine.

## Morphologie



**Figure 4 :** Morphologie du Granulocyte éosinophile (14)

P. Ehrlich décrit les éosinophiles comme des "cellules caractérisées par une granulation grossière et ronde qui est profondément colorée par des colorants acides et autres similaires aux polynucléaires neutrophiles.

Avec une faible coloration, on voit une fine couche périphérique du granule Éosinophile avec une coloration plus profonde que l'intérieur.

### 2.3. Granules et degranulation

Le polynucléaire éosinophile est caractérisé de plusieurs granulations, seulement quelques-unes sont présentes au sein des cellules et synthétisées après leur activation et dont cinq seulement ont été bien identifiées : (15 ;9-16)

1. Les granulations cristalloïdes ayant quatre protéines cationiques : la major binding protéine (MBP), la protéine cationique éosinophile (ECP), la peroxydase éosinophile (EPO), et la neurotoxine dérivée des éosinophiles (EDN). Ces protéines basiques ont un effet cytotoxique pour les bronches, le cœur et le tissu cérébral (15,17–18). Elles s'organisent en un noyau constitué de MBP 1 et MBP 2 et entouré d'une matrice contenant l'EPO, l'ECP et l'EDN ainsi que des cytokines, des chimiokines et des facteurs de croissance. Une membrane bi-lipidique entoure le tout. Ces protéines sont retrouvées dans les PNE matures.

2. Les granulations primaires présentes essentiellement dans les PNE immatures et relarguées en cas d'hyperéosinophilie majeure. Elles sont denses en cristaux de Charcot-Leyden et sans noyau.

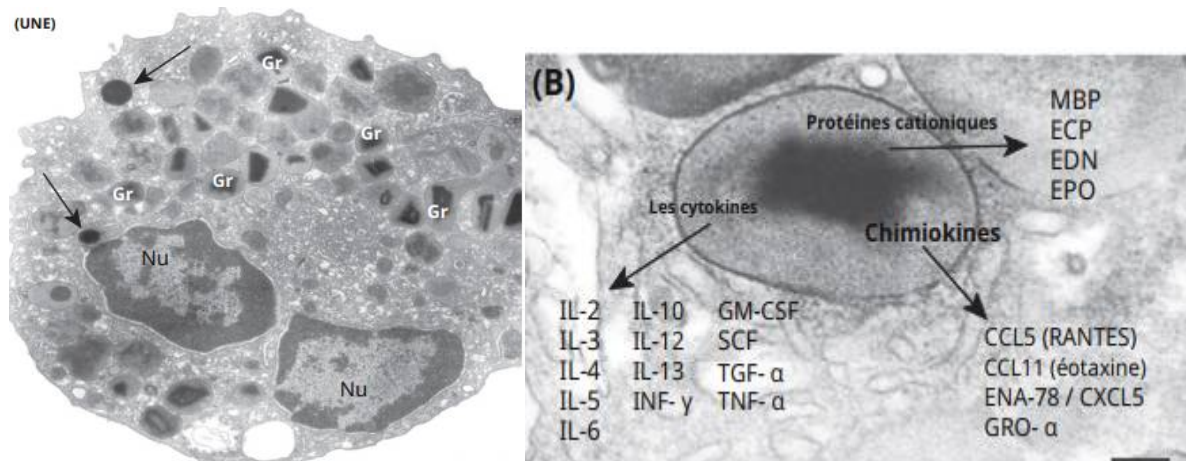
3. De petits granules contenant des phosphatases acides, de l'arylsulfatase B, des catalases et du cytochrome b558.

4. Des corps lipidiques ou gouttelettes, elles sont au nombre de cinq en moyenne et aussi riches en acide arachidonique estérifié en glycérophospholipides.

5. Des vésicules de sécrétion très cytotoxiques, riches en PAF et en espèces réactives de l'oxygène (ROS).

Les granules sécrétoires sont des granules spécifiques aux éosinophiles et présentent une morphologie distinctive avec un compartiment central cristallin et une matrice externe entourée d'une membrane tri laminaire de délimitation (Fig.5). Ces granules stockent et sécrètent un grand nombre de protéines préformées telles que des protéines cationiques cytotoxiques et un éventail de cytokines et de chimiokines (Fig.5B). En raison de leur morphologie unique, cette population de granules définit la lignée des éosinophiles chez plusieurs espèces (19,20). En plus des médiateurs préformés, les éosinophiles activés sont capables de synthétiser et de libérer de nombreux médiateurs participant à la réaction inflammatoire et immunitaire :

- Les médiateurs lipidiques, notamment le PAF (platelet activating factor), le LTC<sub>4</sub>, ainsi que des prostaglandines
- Les cytokines, chimiokines e facteurs de croissance
- Les neuropeptides, en particulier le vaso-intestinal-peptide (VIP) et la substance P qui interviennent dans les réactions inflammatoires.
- Les dérivés du métabolisme oxydatif (anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène, Oxygène singulet).



**Figure 5 :** Image ultra structurale d'un éosinophile humain.

(UNE) Le cytoplasme des éosinophiles montre une population majeure de granules spécifiques (Gr) qui contiennent un noyau cristallin interne, souvent dense aux électrons, entouré d'une matrice électroluminescente, de corps lipidiques (flèches), de vésicules de transport et d'un noyau polylobé (Nu). (B) Produits multifonctionnels stockés en granules dans les éosinophiles humains. Les protéines éosinophiles documentées dans des granules spécifiques sont répertoriées. CCL5 (RANTES), chimiokine 5 à motif CC; 4 CCL11 (éotaxine), chimiokine 11 à motif CC; 5 ECP, protéine cationique éosinophile; 6 EDN, neurotoxine dérivée des éosinophiles; 7 CXCL5, chimiokine 5 à motif CXC; ENA-78, protéine 78 d'activation des neutrophiles dérivée de l'épithélium; 8 EPO, peroxydase éosinophile; 6 GM-CSF, facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages; 9,10 GRO-alpha, protéine alpha régulée par la croissance; 11 IL-2, interleukine-2; 12 IL-3, interleukine-3; dix IL-4, interleukine-4; IL-5, interleukine-5; 10,13 IL-6, interleukine-6; 14 IL-10, interleukine-10; IL-12, interleukine-12; IL-13, interleukine-13 15; INF-g, interféron gamma(INF-g); MBP-1, protéine basique majeure de granule éosinophile 1; 16,17 NGF, facteur de croissance nerveuse; 18 SCF, facteur de cellules souches; 19 TGF- une, transformation de la croissance factor alpha; TNF- une facteur de nécrose tumoral. 20 Barres : 1,2 mm (UNE) ; 200 nm (B)

Les différents modes de dégranulation sont soit par nécrose avec relargage massif, par l'exocytose classique (par la libération sélective des granules cristalloïdes) ; par dégranulation « en flux » ; ou par exocytose massive : (l'abouchement d'un grand nombre de granules à la membrane cellulaire).

La dégranulation est permise par le contact de membranes entre les protéines de micro-organismes exogènes, les immunoglobulines (fractions constantes Fc $\alpha$ R et Fc $\gamma$ RII plus exprimées chez les asthmatiques), les cytokines (interleukine 5, GM-CSF, CCL3/MIP et CCL5/RANTES), les granules éosinophiles (MBP, EPO), et autres tels que les fractions C3a et C5a du complément, la substance P, le PAF, l'adénosine-tri-phosphate (ATP), l'acide urique issu de nécrose cellulaire et la venin d'abeille (la mélittine). La dégranulation est médiée par les Protéines de Membranes Associées aux Vésicules (VAMP) de type 1 et par les Récepteurs (SNARE) aux Protéines Solubles (SNAP) d'Attachement aux Protéines de Fusion Sensible au N-ethylmaleimide (NSF).

## **2.4. Molécules de surface :**

### **2.4.1. Récepteurs de cytokines :**

Les cytokines sont essentielles pour le développement, la différenciation, la maturation, le trafic et l'activation des cellules hématopoïétiques. Comme prévu, les éosinophiles expriment des récepteurs pour les trois principales cytokines nécessaires à leur différenciation et leur maturation, en particulier la sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine-3 (IL-3RA / CD123), la sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine-5 (IL-5RA / CD125) et la sous-unité alpha du récepteur du facteur de stimulation des colonies de macrophages et granulocytes (GMCSF-R-alpha / CD116). (21)

Le rôle majeur de l'IL-5RA et des éosinophiles dans le remodelage des voies respiratoires induit par les allergènes a été rapporté dans des modèles expérimentaux d'asthme allergique, utilisant des souris dépourvues d'IL-5RA. (22)

- Un anticorps monoclonal humanisé anti-IL-5RA humain d'immunoglobuline G1 (IgG1) humanisé (MEDI-563, anciennement BIW-8405) qui neutralise l'activité de l'IL-5RA et épuise les éosinophiles tissulaires dans les modèles précliniques fait actuellement l'objet d'études de phase I chez des patients souffrant d'asthme léger. (23)

- Les récepteurs des cytokines sont présents à des niveaux relativement faibles. Des études ont démontré des récepteurs de l'interféron gamma (IFN-  $\gamma$ ), CD120a et CD120b pour la nécrose tumorale facteur (TNF- $\alpha$ ), pour CD124, CD132 et pour CD129. (24)

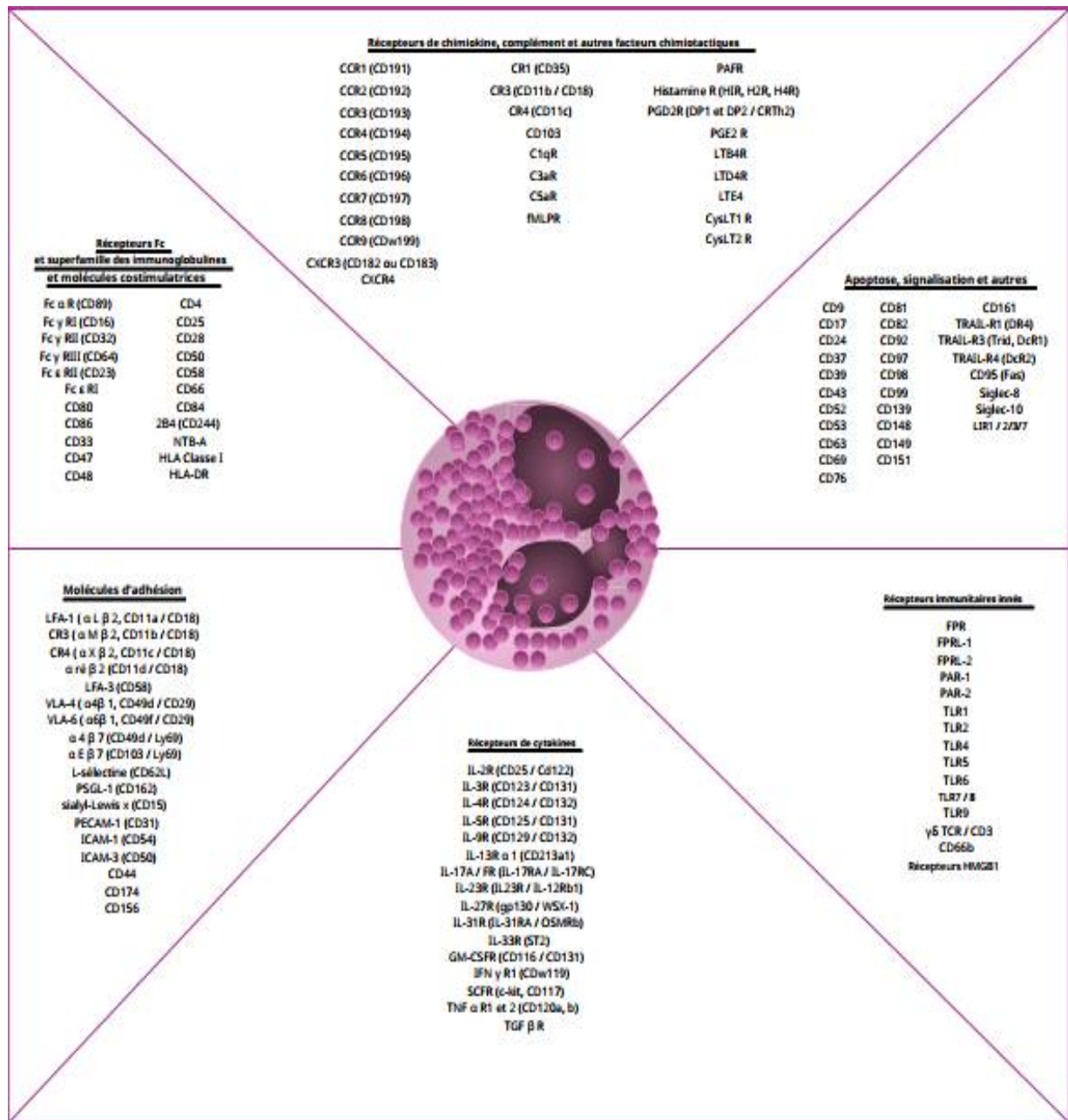
- L'existence de la plupart des récepteurs de cytokines a été suggérée pour la première fois par des investigations fonctionnelles, utilisant des cytokines qui activaient les éosinophiles *in vitro* ; l'expression de surface a ensuite été confirmée par cytométrie en flux. Fait intéressant, les récepteurs de l'IFN-  $\gamma$  et le récepteur de chimiokine CC de type 3 (récepteur CCR3 / éosinophile éotaxine) sont également présents sur les membranes granulaires éosinophiles qui fonctionnent comme des organites sécrétoires médiées par le récepteur. (25)

- Les éosinophiles ont été récemment décrits comme exprimant des récepteurs pour l'interleukine-17A [récepteur A de l'interleukine-17 (IL-17RA)] et -17F(IL-17F), deux membres de la famille IL-17, et un récepteur pour l'interleukine-23 (IL-23R), trois cytokines qui jouent un rôle crucial dans l'inflammation allergique. Cette expression de récepteur fournit un nouvel aperçu du T-helper type 17 (T<sub>h</sub> 17). (26)

#### 2.4.2. Molécules d'adhésion :

L'accumulation d'éosinophiles sur les sites d'inflammation est le résultat de plusieurs processus impliquant une adhésion et une migration sélectives. La transmigration de l'éosinophile à travers l'endothélium vasculaire est un processus en plusieurs étapes impliquant le roulement, l'attache, l'adhésion ferme et la migration trans-endothéliale. Les éosinophiles expriment de manière constitutive la L-sélectine (CD62L), qui interagit avec CD34 et la molécule d'adhésion cellulaire d'adressage muqueuse 1 (MAdCAM-1). Les éosinophiles expriment également Sialyl-Lewis X (CD15) et sélectine P ligand ou P-sélectine glycoprotéine ligand 1 (PSGL-1 / CD162), qui régulent la fixation des éosinophiles à l'endothélium. (24) De plus, il a été démontré que les éosinophiles expriment diverses intégrines : une 4 b 61, une 6 b 1, une L b 2 [antigène 1 associé à la fonction lymphocytaire (LFA-1) ; CD11a / CD18] une M b 2 [antigène macrophage-1 (MAC-1) ; CD11b / CD18], une X b 2, une ré b 2 et une 4 b 7. Ces molécules d'intégrine sont fortement exprimées par les éosinophiles et leur permettent de rouler et d'adhérer à l'endothélium exprimant la P-sélectine et soit la protéine d'adhésion des cellules vasculaires 1 (VCAM-1), soit la molécule d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM-1), -2 (ICAM -2) et -3 (ICAM-3) ou MAdCAM-1. Les interactions spécifiques des intégrines facilitent la migration des éosinophiles vers différents compartiments tissulaires au cours de l'inflammation. En effet, le recrutement sélectif des éosinophiles lors de l'inflammation allergique pulmonaire est régulé par l'interaction de l'antigène d'activation très tardive 4 (VLA-4) à VCAM-1. (27) Fait intéressant, anti- une 4 l'intégrine et les anticorps monoclonaux anti-VCAM-1 inhibent l'éotaxine induit une adhésion et une extravasation des éosinophiles dans les veinules

mésentériques de rat. (28) Enfin, les éosinophiles expriment la molécule d'adhésion des cellules endothéliales plaquettaires (PECAM-1 /CD31), ICAM-1 et ICAM-3.



**Figure 6 :** Classification de divers types de molécules de surface cellulaire trouvées sur les éosinophiles.

Alors que beaucoup ont été identifiés par cytométrie en flux, la présence de certains récepteurs est basée sur la réactivité cellulaire à des stimuli spécifiques. 2B4, récepteur de cellule tueuse naturelle; C1qR, récepteur du composant C1q du complément; C3aR, récepteur du composant 3a du complément; C5aR, récepteur du composant 5a du complément; CCR, récepteur de chimiokine CC; CR1, 3, 4, récepteur du complément de type 1, 3, 4; CRTH2, molécule homologue de récepteur chimio attractant exprimée sur T h 2 cellules; CXC-R, récepteur de chimiokine CXC; CysLT1, CysLT2, récepteur de cystéinyl leucotriène 1, 2; gd TCR, chaîne delta du récepteur T3 des cellules T; Fas, antigène de surface médiant l'apoptose FAS; Fc $\alpha$ RI, Fc $\epsilon$ RI, Fc-epsilon RI-alpha; ml, fMet-Leu-Phe; FPR, récepteur N-formyl peptide; FPRL, semblable à un récepteur de peptide formyle; GM-CSF-R-alpha, sous-unité alpha du récepteur du facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages; HIR, récepteur de l'histamine H1; HLA, antigène leucocytaire humain; HMGB1, protéine B1 du groupe à haute mobilité; ICAM-1, -3, molécule d'adhésion intercellulaire 1, 3; IFN, interféron gamma; IFN-gamma-R1, récepteur 1 d'interféron gamma; IL, interleukine; IL-2RA, sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine-2, IL-3RA, sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine-3, etc.; IL-13RA1, sous-unité alpha-1 du récepteur de l'interleukine-13; IL-17A, interleukine-17A; LFA, antigène associé à la fonction lymphocytaire; LIR, de type immunoglobuline leucocytaire sous-famille de récepteurs B; LTB 4, leucotriène B 4; LTD 4, leucotriène D 4; LTE4, leucotriène E 4; NTB-A, antigène NK-TB; OSMR, sous-unité bêta du récepteur spécifique de l'oncostatine M; PAF-R, récepteur du facteur d'activation des plaquettes; PAR-1/2, récepteur activé par protéinase 1, 2; PECAM-1, adhésion des cellules endothéliales plaquettaires molécule; PD2R2, récepteur 2 de la prostaglandine D2; PGE2-R, sous-type EP3 du récepteur de la prostaglandine E2; PSGL-1, ligand 1 de glycoprotéine de P-sélectine; SCFR, kit de récepteur de facteur de croissance mast / cellules souches; Siglec, lectine de type Ig liant l'acide sialique; ST2, suppression de la tumorigénicité 2; TGF, facteur de croissance transformant; TLR, récepteur de type péage; TNF, facteur de nécrose tumorale; TNF-R, récepteur du facteur de nécrose tumorale; TRAIL R, récepteur de ligand inducteur d'apoptose lié au TNF; VLA, antigène très tardif.

### 2.4.3. Récepteurs de chimiokines :

Dans des conditions physiologiques et inflammatoires, le tropisme des éosinophiles pour différents tissus implique non seulement des intégrines mais également la production de chimiokines par différents organes. L'activité spécifique des chimiokines est médiée par l'expression sélective des sept récepteurs couplés aux protéines G transmembranaires. Les éosinophiles du sang humain expriment des niveaux élevés de CCR3, un récepteur responsable à la fois de la migration et de la dégranulation. (29) La plupart des chimiokines les récepteurs peuvent se lier à plusieurs ligands, par exemple, CCR3 peut se lier à la chimiokine à motif CC 5 (CCL5 / RANTES), 7 (CCL7), 8 (CCL8), 11 (CCL11), 13 (CCL13), 24 (CCL24) et 26 (CCL26). Les éosinophiles répondent à différents ligands du récepteur de chimiokine CC de type 1 (CCR-1) et CCR3, tels que la chimiokine 3 à motif CC (CCL3), CCL5 / RANTES, CCL7 [protéine chimiotactique monocyte 3 (MCP-3)], chimiokine à motif CC 8 [CCL8 / protéine chimiotactique monocyte 2 (MCP-2)] et CCL13 [protéine chimiotactique monocyte 4 (MCP-4)], éotaxine (CCL11), éotaxine-2 (CCL24), éotaxine-3 (CCL26) ou CCL11, CCL24 et CCL26, et chimiokine 28 à motif CC [CCL28 / chimiokine épithéliale associée aux muqueuses (MEC)]. 4 L'interleukine-5 (IL-5) et CCL11, CCL24 et CCL26 sont les principaux facteurs expliquant la maturation, le recrutement et la chimiotaxie des éosinophiles.

Dans des conditions physiologiques, le facteur clé décrit pour le recrutement des éosinophiles dans le tractus gastro-intestinal, mais aussi dans d'autres organes comme le thymus, les glandes mammaires et l'utérus est CCL11, une chimiokine produite par les cellules épithéliales, les mastocytes, les macrophages alvéolaires, les éosinophiles eux-mêmes, les bronches, les fibres

musculaires lisses et endothélium vasculaire. Chémokine 9 du motif CXC [CXCL9 / monokine induite par l'interféron-gamma (MIG)], chimiokine 10 du motif CXC [protéine induite par l'interféron gamma CXCL10 / 10 kDa (IP-10)], et la chimiokine 12 du motif CXC [CXCL12 / facteur 1 dérivé des cellules stromales (SDF-1)] induisent une forte chimiotaxie des éosinophiles par l'expression de leurs récepteurs, le récepteur de chimiokine CX-C de type 3 (CXC-R3, pour MIG et IP-10) (31) et récepteur de chimiokine CXC de type 4 [CXC-R4 pour CXCL12].(30) Chémokine 4 à motif CC [CCL4 / protéine inflammatoire macrophage 1-bêta (MIP-1-bêta)] et chimiokine 1 à motif CC (CCL1), récepteur de chimiokine CC de type 5 (CCR5) et récepteur de chimiokine CC de type 8 (CCR8) respectivement, peut induire également une chimiotaxie des éosinophiles. Il existe des rapports contradictoires concernant l'expression de CCR1, le récepteur de chimiokine CC de type 2 (CCR2), récepteur de chimiokine CC de type 6 (CCR6), récepteur de chimiokine CXC de type 1 (CXC-R1), 2 (CXC-R2), 3 (CXC- R3) et CXC-R4 par les éosinophiles sanguins humains. IL a été démontré que CCR3 délivre un signal négatif chez les éosinophiles, en fonction du ligand engagé. En particulier, la chimiokine CXCL9 (MIG) qui inhibe les réponses des éosinophiles par CCR3. (32)

Les éosinophiles transportent des réserves intracellulaires de récepteurs qui se relocalisent à la surface après stimulation avec différentes molécules. Après stimulation avec IL-5, les éosinophiles expriment d'autres récepteurs de chimiokine tels que CCR5, CCR6, CCR8, CXC-R3 et CXC-R4. (24)

#### 2.4.4. Autres récepteurs pour la migration des éosinophiles :

Outre les cytokines et les chimiokines, les métabolites de l'acide arachidonique tels que les leucotriènes et les prostaglandines sont également impliqués dans la chimiotaxie et la transmigration des éosinophiles, par l'expression de récepteurs spécifiques du leucotriène. B 4 récepteur (LTB 4 R, cystéinyl leucotriène) et pour le récepteur 2 de la prostaglandine D2 [récepteur PD2R2 / chimio-attractant-molécule homologue exprimée sur T h 2 cellules (CRTH2)]. Des études cliniques ont démontré que, contrairement au récepteur 1 des cystéinyl leucotriènes (CysLTR1) exprimé sur les deux éosinophiles, le récepteur 2 des cystéinyl leucotriènes (CysLTR2) n'a été identifié que sur les éosinophiles matures. La fonction de ces récepteurs sur les éosinophiles reste à définir. Fait intéressant, les approches basées sur l'utilisation d'un antagoniste de CysLT1R ou sur la suppression ciblée de LTB4R chez la souris réduisent l'éosinophilie sanguine et pulmonaire. (33) En plus, un antagoniste de CysLTR1 bloque la différenciation et / ou la maturation des éosinophiles. (34) Les éosinophiles expriment également des récepteurs du complément, en particulier le récepteur du complément de type 1 (CR1 / CD35), le récepteur du complément C3 sous-unité bêta [CR3 ; intégrine bêta-2 (ITB2 / CD18)] et intégrine alpha-X (ITAX/ CD11c). CR1, qui se lie aux fragments du complément C3b, C4b, iC3b et C1q, est régulé par différentes molécules telles que LTB4. (35)

#### 2.4.5. Récepteurs d'immunoglobulines

Les récepteurs du domaine Fc des immunoglobulines G (IgG) et E (IgE) ont d'abord été identifiés sur les éosinophiles humains dans le cadre de leur fonction effectrice contre les parasites. (36) Ensuite, augmentation du Fc-epsilon

RI-alpha (Fc ε L'expression de la chaîne RI) a été montrée sur les éosinophiles de l'asthme atopique induit par un allergène humain, ce qui suggère que ce récepteur pourrait participer à la fonction des éosinophiles pendant l'inflammation des voies respiratoires. (37) Contrairement aux mastocytes, Fc ε Le RI exprimé par les éosinophiles humains est composé des chaînes alpha et gamma mais n'a généralement pas de chaîne bêta. Cependant, l'expression de la chaîne bêta de Fc ε RI a été détecté par cytométrie en flux sur les éosinophiles de *Schistosoma mansoni* chez des patients infectés, (38) en corrélation avec la protection contre la réinfection. Ces études suggèrent que ce récepteur est inductible, à la fois in vitro et in vivo et qu'il participe à la dégranulation sélective en induisant la libération de la peroxydase éosinophile (EPO) mais pas de protéine cationique éosinophile (ECP). Les éosinophiles expriment également le récepteur de l'immunoglobuline epsilon Fc de faible affinité (FCER2 / CD23). (39) Fait intéressant, les récepteurs FCER1 et FCER2 ne sont détectés que sur les éosinophiles humains.

Les anticorps IgG se lient au Fc-gamma RII-b (Fc-RII-b / CD32) et activent les éosinophiles, entraînant une dégranulation des éosinophiles avec libération de protéines cationiques biologiquement actives. (40) Les éosinophiles n'expriment pas de manière constitutive Fc-gamma RI (CD64) ou Fc-gamma RIII (Fc-RIII / CD16), mais leur expression peut être régulée à la hausse par des cytokines telles que l'IFN- g. (41)

Les éosinophiles humains expriment l'immunoglobuline polymérique fonctionnelle A (IgA), les récepteurs d'asialoglycoprotéine 1 et 2 (ASGPR 1, 2) et le récepteur de la transferrine (Tf R), en plus du récepteur de l'immunoglobuline alpha Fc (récepteur IgA Fc / CD89) et du récepteur de la

sécrétion composant. (42) Le récepteur IgA Fc (CD89) est probablement le principal récepteur de l'activation médiée par les IgA des éosinophiles. Le récepteur polymère d'immunoglobuline (PIGR) serait le deuxième récepteur le plus efficace pour l'activation des éosinophiles induite par les IgA. En effet, ce récepteur se lie à la chaîne J présente à la fois dans les polymères d'IgA et d'immunoglobuline M (IgM). Fait intéressant, ces récepteurs d'IgE ou d'IgA sont exprimés de manière différentielle par les éosinophiles de différentes espèces animales. Outre la question posée par les différences entre souris d'une part et rat et humain d'autre part, l'absence de récepteurs IgE et de récepteur IgA Fc / CD89 sur les éosinophiles de souris, contrairement aux éosinophiles humains et -études approfondies sur leurs fonctions.

Les récepteurs des éosinophiles IgG (Fc) humains sont renforcés par des agents chimiotactiques, tels que le récepteur LTB4 ou fMet-Leu-Phe (fMLP / FPR1), d'une manière similaire à celle décrite précédemment pour les récepteurs du complément.

#### **2.4.6. Capteurs d'immunité innée**

Les éosinophiles humains expriment deux membres de la famille fMLP et N-formyl peptide receptor 2 (FPR2), mais pas le N-formyl peptide receptor 3 (FPR3). (43) Dans une étude, FPR1 (FPR) et FPR2 ont médié l'activation des éosinophiles par les acariens. Fait intéressant, les signaux évoqués via FPR ont provoqué la régulation à la baisse de la chimiotaxie médiée par CCR3 mais pas de sursaut respiratoire chez les éosinophiles humains. (44) Le FPR est également connu comme le récepteur de haute affinité du fMLP, un sous-produit bactérien de la synthèse des protéines, et pourrait suggérer un rôle des éosinophiles dans les maladies infectieuses. Plusieurs récepteurs exprimés par les éosinophiles

récemment identifiés servent de récepteurs de reconnaissance de formes (PRR), permettant aux éosinophiles d'être stimulés directement par :

1. modèle moléculaire associés aux pathogènes (PAMP) ou
2. modèles moléculaires associés aux dommages (DAMP)

Ou par les deux

Les récepteurs activés par la protéinase (PAR), en particulier PAR-2, joue probablement un rôle majeur dans l'activation des éosinophiles en réponse aux protéases d'allergènes tels que les acariens, les champignons ou les pollens. (45) Les éosinophiles expriment PAR-1 et PAR-2. (46) Les éosinophiles PAR-2 semblent essentiels pour la réponse immunitaire innée induite par les éosinophiles à certains champignons. (47) Bien que le pourcentage d'éosinophiles PAR-2-positifs soit augmenté dans la rhinite allergique, (48) il est nécessaire de clarifier davantage la fonction PAR sur les éosinophiles et leur contribution à la pathologie des maladies des voies respiratoires. L'expression protéique des TLR 1,2, 4, 5, 6, 7/8 et 9 a été rapportée sur les éosinophiles humains. (49) Cette étude montre que les ligands TLR2, 5 et 7 activent de manière différentielle les éosinophiles, ce qui entraîne une expression accrue de certaines molécules membranaires et/ou une libération différentielle de cytokines / chimiokines, d'ion superoxyde et de protéines granulaires, en fonction du ligand donné. Les ligands TLR3, 4, 8 et 2, 9 semblaient moins actifs ou inactifs. Dans une étude récente, il a été démontré que les éosinophiles exprimaient les membranes inductibles TLR2 et TLR4 et que l'activation dépendante du TLR2 des éosinophiles humains conduisait à une défensine et libération d'ECP, médiateurs impliqués dans la diminution de la croissance mycobactérienne. (50) L'activation des éosinophiles via TLR7 et TLR9 pourrait engendrer un lien entre l'infection virale et les exacerbations allergiques. (51)

Les DAMP sont généralement libérés après une mort cellulaire apoptotique nécrotique et tardive, non phagocytée (ce que l'on appelle l'apoptose). Fait intéressant, les éosinophiles sont attirés par les produits libérés par les cellules nécrotiques ou les tissus endommagés et y réagissent, y compris la protéine B1 du groupe à mobilité élevée (HMGB1). (52) et l'acide urique cristallin. (53) Lotfi et ses collègues ont montré que les éosinophiles expriment un récepteur de glycosylation avancé spécifique au produit final [AGER / récepteur pour les produits finaux de glycosylation avancée (RAGE)], l'un des récepteurs de HMGB1. (52)

Les récepteurs associés au transducteur de signal cellulaire hématopoïétique (HCST / DAP10) ou TYRO protein tyrosine kinase-binding protein (TYOBP / DAP12), ainsi que la suppression de la tumorigénicité 2 (ST2), le récepteur de l'interleukine-33 (IL-33), sont molécules candidates régulant le recrutement de cellules inflammatoires telles que les éosinophiles dans les réponses immunitaires tumorales. (54) En outre, la famille des lectines, y compris la galectine-3, est considérée comme des candidats potentiels à DAMP qui orchestrent les réponses immunitaires innées aux côtés du système PAMP. CD66b [molécule 8 d'adhésion cellulaire liée à l'antigène carcino-embryonnaire (CEAM8)], qui reconnaît la galectine-3, est fortement exprimée à la surface des éosinophiles du sang périphérique humain et est impliquée dans la régulation de l'adhésion et de l'activation des éosinophiles. (55) Ces résultats suggèrent un rôle pour les éosinophiles dans la détection du stress et des dommages cellulaires, l'amplification et la régulation des réponses immunitaires. Un récepteur de lymphocytes T restreint (TCR) peut être utilisé comme PRR. Par exemple, selon ce paradigme, un grand nombre de gamma delta (gd) Les cellules T répondent aux molécules communes produites par les microbes et aux cellules épithéliales stressées.

Les éosinophiles dérivés du sang périphérique et du sang de cordon expriment certains récepteurs partagés avec les lymphocytes T. Suite à la démonstration que les éosinophiles exprimaient la sous-unité alpha du récepteur CD4 et de l'interleukine-2 (IL-2RA / CD25), la chaîne alpha du récepteur IL-2, ainsi que la molécule co-stimulante CD28, (56) il a été récemment démontré que les éosinophiles humains expriment un gd Complexe TCR / CD3, avec des caractéristiques similaires, mais non identiques gd TCR de gd Cellules T. (57) Agoniste l'activation dépendante de ce récepteur induit la libération d'IFN- g et la lymphotoxine, et contribue à des réponses innées des éosinophiles contre les mycobactéries et les tumeurs. Non seulement l'expression d'un tel TCR représente un lien supplémentaire entre la lignée lymphoïde et myéloïde, mais elle confère également aux éosinophiles de nouvelles fonctions en immuno-surveillance. (57) En effet, en raison de leur potentiel cytotoxique élevé et de leur gd Expression TCR, les éosinophiles pourraient ainsi représenter des cellules effectrices innées très efficaces dans la défense contre des cibles portant gd Les ligands du TCR, tels que les cellules tumorales, en particulier lorsque les éosinophiles entourent ou filtrent des tumeurs solides.

#### **2.4.7. Récepteurs pour la présentation de l'antigène :**

Les éosinophiles expriment un complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (MHC-II) et des molécules co-stimulantes telles que les membres de la famille B7 CD80, CD86 et CD40 nécessaires à l'activation et à la prolifération des lymphocytes T. Bien que les éosinophiles périphériques de la plupart des donneurs normaux soient généralement dépourvus d'antigène leucocytaire humain, il a été démontré que l'expression de la protéine de la sous-région DR (HLA-DR), les éosinophiles de lavage bronchoalvéolaire (BAL) des asthmatiques expriment HLA-DR. (58) De plus, les éosinophiles apprêtés ex

vivo ou isolé à partir de tissus de souris, exprime le CMH-II détectable. (59) De plus, les éosinophiles matures expriment le CMH-II lorsqu'ils sont stimulés avec le facteur de stimulation du colonel de granulocytes-macrophages (GM-CSF). (60) En effet, une étude récente a démontré que les éosinophiles des voies respiratoires recrutés servent de cellules présentatrices d'antigène (APC) professionnelles pour l'antigène de l'ovalbumine dans la médiation des réponses des lymphocytes T. (61) Avec leur capacité à contribuer à l'initiation et à l'amplification des réponses immunitaires aux allergènes inhalés, les éosinophiles agissant comme APC peuvent jouer un rôle important dans la médiation. Enfin, les preuves accumulées ont révélé l'important rôle immunorégulateur des éosinophiles comme APC. Des études récentes ont montré un modèle d'expression restreint de la sous-famille de récepteurs CD244 [récepteur de cellule tueuse naturelle 2B4 (2B4)] à la surface des éosinophiles. (62) En effet, les éosinophiles expriment le membre 6 de la famille des molécules d'activation lymphocytaire de signalisation (SLAM) 6 [SLAF6 / NK-TB-antigen (NTBA)], CD244 (2B4), CD84, CD58 et CD48. Réticulation du CD244 sur l'EPO induite par les éosinophiles, l'IFN- $\gamma$ , et la libération d'IL-4. De plus, le CD244 semble être impliqué dans la lyse tumorale par les éosinophiles contre un Epstein e Lymphome à cellules B positif au virus de Barr (EBV), exprimant des taux élevés de CD48. 47 Le CD48 est un ligand de haute affinité pour CD244 et est impliqué dans l'activation, la co-stimulation et l'adhésion des éosinophiles. L'expression de CD48 est augmentée sur les éosinophiles de donneurs asthmatiques et est régulée à la hausse par l'interleukine-3 (IL-3). (63) Par conséquent, les éosinophiles peuvent interagir soit avec eux-mêmes, soit avec d'autres types de cellules, tels que les cellules T, via ces récepteurs de sous-famille CD2. Une meilleure compréhension des conditions dans lesquelles les éosinophiles

peuvent interagir avec CD48 via CD244 (2B4) définirait les facteurs qui régulent les fonctions éosinophiles dans la santé et la maladie. Surtout, Lee et ses collègues ont démontré que CD244 (2B4) agit comme un récepteur inhibiteur, plutôt que comme un récepteur d'activation, sur la ligature de CD48. (64)

#### **2.4.8. Récepteurs inhibiteurs :**

Comme pour les cellules tueuses naturelles (NK), une nouvelle classe fonctionnelle de récepteurs a été récemment découverte sur les éosinophiles : les récepteurs inhibiteurs (Tableau 1). Deux classes de récepteurs inhibiteurs sont décrites. Premièrement, des récepteurs conduisant à la régulation négative de la différenciation, de la prolifération et de la survie des cellules myéloïdes après leur activation ont été décrits. Ensuite, des récepteurs impliqués dans l'inhibition de la migration cellulaire ont été observés. Bien qu'il ait été démontré que les éosinophiles humains expriment plusieurs récepteurs inhibiteurs, seuls quelques-uns d'entre eux ont été examinés de manière approfondie. L'un de ces récepteurs est la lectine 8 de type Ig liant l'acide sialique (Siglec-8). (65) L'activation de Siglec-8 conduit à l'apoptose des éosinophiles médiée par les caspases et la génération d'espèces réactives de l'oxygène. Une expression de Siglec-5 (ou mSiglec-F) dans des éosinophiles de souris purifiés a été détectée. (66) Fait intéressant, l'activation des éosinophiles humains par Siglec-8 inhibe leur survie en induisant l'apoptose même en présence de GM-CSF ou d'IL-5, tous deux puissants cytokines pro-survivaux éosinophiles. (67) CD300a [protéine réceptrice inhibitrice 60 (IRp60)] supprime également la survie des éosinophiles. (67)

Cependant, contrairement au Siglec-8, le CD300a n'induit pas activement l'apoptose mais empêche plutôt les signaux de survie médiés par IL-5- et GM-CSF. Le résultat différent de Siglec-8 l'activation des éosinophiles (induction de l'apoptose dépendante de la caspase), par opposition à l'activation de CD300a / IRp60 (inhibition des signaux de survie), peut être due au fait que Siglec-8 contient à la fois un motif d'inhibition immunorécepteur à base de tyrosine (ITIM) et un motif de commutation immunorécepteur à base de tyrosine (ITSM), qui peut recruter des molécules adaptatrices telles que la protéine de signalisation associée à SLAM contenant une protéine 1A (SH21A) contenant un domaine SH2 et / ou une protéine 1B contenant un domaine SH2 [transcrit activé par SH21B / EWS / FLI1 2 (EAT2)]. Le recrutement des éosinophiles implique une cascade de signalisation où les chimiokines sécrétées interagissent avec les récepteurs couplés aux protéines G hétérotrimériques (GPCR) et en particulier avec CCR3. Des découvertes récentes démontrent une diaphonie entre les GPCR et la signalisation des récepteurs inhibiteurs. De manière surprenante, il a été montré que le récepteur bêta de type 2 jumelé de type immunoglobuline (PILRB) peut en fait exercer un double rôle dans la régulation de la migration des éosinophiles et des neutrophiles. Fait intéressant, un rôle du MIG (CXCL9) dans l'inhibition du recrutement des éosinophiles murins a été démontré. (68) Dans leur étude, Fulkerson et ses collègues ont rapporté que la liaison du MIG à CCR3, un récepteur de chimiokine éosinophile caractéristique, active une cascade inhibitrice. En outre, les éosinophiles polypes du sang périphérique et nasal expriment les récepteurs inhibiteurs CD300a / IRp60, Siglec-7 [p75 / molécule de récepteur d'inhibition d'adhérence 1 (AIRM-1)], récepteur de type immunoglobuline leucocytaire, sous-famille B membre 3 [LIR-3 / transcrit 5 de type immunoglobuline (ILT5)] et Fc-gamma RII-b (Fc g RIIb). (67) Il est intéressant de noter que seuls 25% des éosinophiles du sang périphérique humain expriment le récepteur inhibiteur.

**Tableau 1 : Récepteurs inhibiteurs sur les éosinophiles**

|                             | Récepteur inhibiteur | Autre nom          | Ligand         |
|-----------------------------|----------------------|--------------------|----------------|
|                             | FcRII-b              | FCG2B              | IgG            |
|                             | CD300a, CD300LF      | IRp60, CLM-1       | Inconnu        |
| Siglecs humains inhibiteurs | Siglec-7             | CD328, p75, AIRM-1 | Acide sialique |
|                             | Siglec-8             | Non                | Acide sialique |
|                             | Siglec-10            | Non                | Acide sialique |
| Siglecs souris inhibitrices | CD33                 | Non                | Acide sialique |
|                             | Siglec-5 (Siglec-F)  | Non                | Acide sialique |
| Famille LIR humaine         | LIR-3                | CD85a / ILT-5      | Inconnu        |
| Famille de souris LIR       | LIR-4                | Gp49B1             | Inconnu        |
|                             | LIR-3                | PIR-B              | Inconnu        |

AIRM, molécule de récepteur d'inhibition d'adhérence 1; CLM-1, molécule 1 de type CMRF35; IgG, immunoglobuline G; FcRII-b, Fc-gamma RII-b; FCG2B, récepteur II-b de la région gamma Fc d'immunoglobuline de faible affinité; IgG, immunoglobuline G; ILT-5, transcrite 5 de type immunoglobuline; IRp60, protéine réceptrice inhibitrice 60; LIR-3, élément 3 de la sous-famille B du récepteur de type immunoglobuline leucocytaire; LIR-4, récepteur 4 de type immunoglobuline leucocytaire; PIR-B, récepteur B apparié de type immunoglobuline; LIRA1, élément 1 de la sous-famille A du récepteur de type immunoglobuline leucocytaire; Siglec, lectine de type Ig liant l'acide sialique.

### 3. Fonctions des éosinophiles activés :

L'éosinophile se présente à la fois par les caractères d'une cellule cytotoxique, inflammatoire et d'une cellule immunorégulatrice. (70,71 ,72,73)

#### 3.1. Cellules cytotoxiques :

La dégranulation et la libération de protéines cationiques dans les tissus ont été les premières conséquences identifiées après l'activation des éosinophiles.

Les processus de libération de protéines cationiques sont actuellement caractérisés et font intervenir trois types de mécanismes :

- fusion directe de la membrane du granule et du plasmalemme, libérant des protéines de la matrice notamment: ECP, EPO, EDN et du noyau du granule: MBP

- la dégranulation bloc par bloc ou « piecemeal degranulation » qui conduit à la libération sélective des protéines basiques de l'éosinophile, par bourgeonnement de petites vésicules à partir des granules secondaires. La cytolysse non apoptotique, avec extrusion dans le milieu extracellulaire de l'ensemble des granules et secondairement de leur contenu et libération de la lysophospholipase, conduisant à la formation de cristaux de Charcot-Leyden.

En revanche, les circonstances conduisant à la libération de protéines cationiques sont encore mal connues.

En effet, la dégranulation et la libération du contenu granulaire semblent dépendre de différentes voies de signalisation.

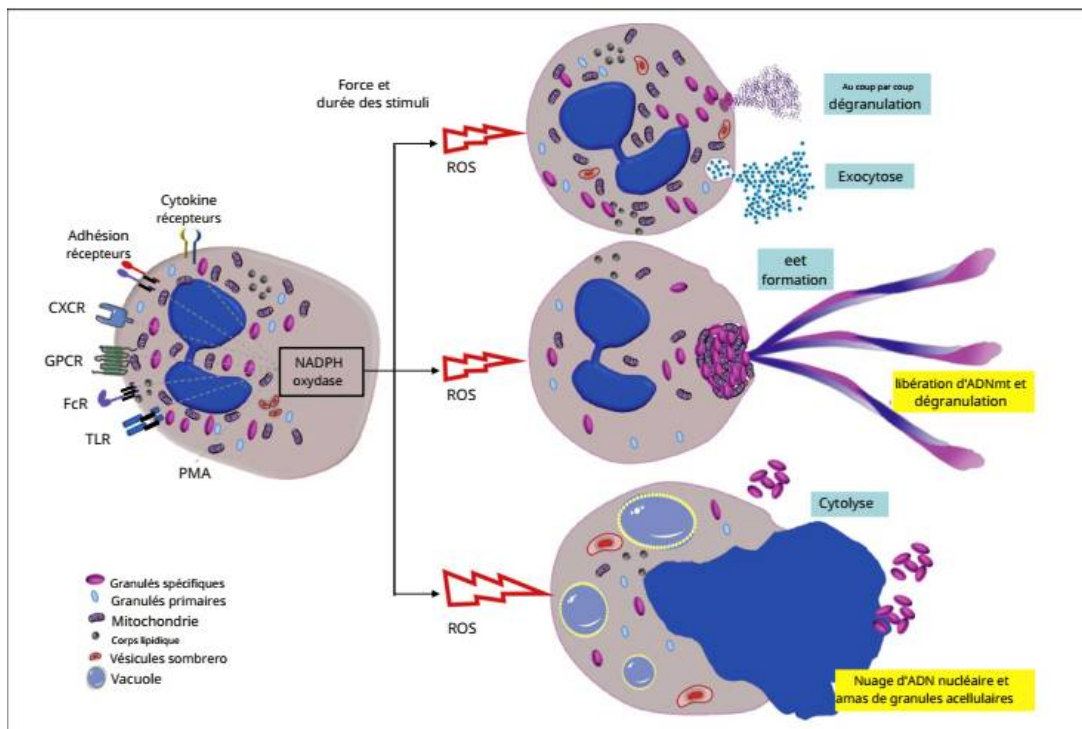
Il a été observé que si les éosinophiles étaient stimulés par les IgG ou les IgE, ils étaient capables de libérer sélectivement et respectivement de l'ECP ou de l'EPO, ou lors de la stimulation par l'intermédiaire d'IgA complexées conduisant à la libération combinée de ces deux protéines. (74)

Ces protéines cationiques, dont il a été montré qu'elles lysaient les larves in vivo de certains helminthes, sont toxiques pour les cellules cancéreuses, mais aussi pour les composants normaux de l'épithélium interstitiel, bronchique et intestinal. Leur mode d'action n'est pas encore entièrement établi, leur interaction avec la membrane de la cellule cible conduirait à la désorganisation de la couche bi-lipidique et à l'altération des protéines amphiphiles. Ces atteintes peuvent entraîner des troubles osmotiques, une perte de composants cellulaires et un afflux de calcium, conduisant à une nécrose ou à une apoptose cellulaire.

**Tableau 2 :** Propriétés des protéines de la matrice

| <b>Protéines</b> | <b>Localisation granulaire</b> | <b>Principales propriétés</b>  |
|------------------|--------------------------------|--|
| <b>MBP</b>       | Core                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bactéricide,</li> <li>- toxique vis-à-vis des helminthes, des cellules</li> <li>- Toxique vis-à-vis de nombreuses cellules humaines, en particulier épithéliales</li> <li>- Histaminolibération à partir des mastocytes et des basophiles, bronchospasme</li> </ul> |
| <b>ECP</b>       | Matrice                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bactéricide</li> <li>- Toxique pour les helminthes et les cellules</li> <li>- Cardiaques,</li> <li>- neurotoxique</li> <li>- Activité procoagulante</li> <li>- Histaminolibération</li> <li>- Activité ribonucléique</li> </ul>                                     |
| <b>EPO</b>       | Matrice                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bactéricide</li> <li>- Toxique pour les helminthes, les cellules tumorales</li> <li>- Toxique pour les cellules humaines normales, en particulier pulmonaires</li> <li>- Formation de dérivés halogénés</li> <li>- Histaminolibération (mastocytes)</li> </ul>      |
| <b>EDN</b>       | Matrice                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neurotoxique</li> <li>- Activité ribonucléique</li> </ul>   |

Les différentes fonctions des protéines cationiques sont présentées dans le tableau 2. (D'après (70,71))



**Figure 7 : Libération de médiateurs par les éosinophiles (75) :**

*Dégranulation, pièges extracellulaires et cytolysse. Représentation schématique des réponses fonctionnelles conduisant à la libération de médiateurs sécrétoires. En réponse à des stimuli physiologiques, les éosinophiles assemblent la NADPH oxydase et libèrent des espèces réactives de l'oxygène (ROS). Selon la source, la force et la durée du stimulus initial, les éosinophiles peuvent se dégranuler, générer des pièges extracellulaires ou subir une cytolysse. La dégranulation se produit le plus souvent via une dégranulation fragmentaire ou une exocytose de médiateurs à partir des granules cytoplasmiques, comme indiqué. Les éosinophiles peuvent également former des EET, qui se composent d'un échafaudage d'ADN mitochondrial (mt) et de protéines granulaires cationiques. L'activation cellulaire au-dessus d'un certain seuil peut conduire à une forme de mort cellulaire non apoptotique, appelée cytolysse. Au cours de la cytolysse, les cellules forment de grandes vacuoles. Les vacuoles, le plasma et les membranes nucléaires finissent par se désintégrer, entraînant la libération de l'ADN nucléaire sous la forme d'un nuage virtuel. La libération d'amas extracellulaires de granules acellulaires est généralement observée à la suite d'une cytolysse.*

### **3.2. Cellules inflammatoires :**

L'activation des éosinophiles conduit à la libération de substances nouvellement synthétisées, amplifiant ainsi la réponse inflammatoire. En réponse à la stimulation, les éosinophiles produisent une explosion inflammatoire, conduisant à des radicaux libres oxygénés toxiques, médiateurs lipidiques, dérivés du métabolisme de l'acide arachidonique (LTC<sub>4</sub>, prostaglandine et thromboxane-B<sub>2</sub>, PAF acéther).

### **3.3. Cellules immunomodulatrices :**

Les éosinophiles peuvent produire des cytokines qui expriment les caractéristiques des facteurs de croissance, tels que l'IL3, l'IL5 et le GM-CSF. Ces cytokines sont des facteurs de différenciation, qui peuvent agir sur les éosinophiles matures de la circulation autocrine en régulant les programmes fonctionnels et leur survie, tout en augmentant leurs fonctions effectrices. D'autres cytokines impliquées dans l'inflammation aiguë et chronique peuvent être synthétisées par les éosinophiles (IL1a ; IL6, IL8, TNF $\alpha$ ) et les chimiokines RANTES, MIP-1a, notamment les éosinophiles. Les éléments de la lignée cellulaire ont un rôle spécifique. Des cytokines impliquées dans la régulation de la réponse immunitaire de polarité Th2 (comme IL10 ou IL4) ou de polarité Th1 (comme IFN $\gamma$  ou IL12) sont également synthétisées (76). Enfin, les éosinophiles participent à la nutrition et à la régénération tissulaire en synthétisant des neuropeptides et de nombreux facteurs de croissance. (TGF, facteur de croissance dérivé des plaquettes PDGF, facteur de croissance endothélial vasculaire VEGF...). Par conséquent, les éosinophiles sont une sorte de cellules aux fonctions multiples, impliquées dans l'induction et le maintien des réponses immunitaires et inflammatoires. Les éosinophiles ont également la capacité de phagocyter et d'exprimer comme des cellules présentatrices d'antigène. Le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, après activation.

Enfin, son potentiel cytotoxique en fait un protagoniste actif de l'inflammation et un partenaire de la régulation immunitaire. 46 On voit donc toute la dualité fonctionnelle des éosinophiles, qui peuvent jouer un rôle bénéfique dans la lutte contre les agents pathogènes infectieux, mais aussi avoir des effets néfastes sur de nombreux organes. Ces effets nocifs peuvent être prédits par des études *in vitro* sur les éosinophiles : tout d'abord, les éosinophiles de faible densité dans l'ultracentrifugation en gradient de métronidazole et la cytolysse dans des modèles expérimentaux (en particulier SHE), ce qui devrait amener les gens à s'inquiéter des complications viscérales (complications cardiaques et du système nerveux surtout). (77)

#### **4. Définition et classification : (78)**

L'éosinophilie est définie comme une augmentation des éosinophiles dans le sang périphérique (PB) ou les tissus au-dessus de ce qui est considéré comme la plage normale. Les éosinophiles dans le PB d'individus normaux vont de 0,0 à 6,0 % des leucocytes et ont un nombre absolu d'éosinophiles de 0,05 à 0,5 × 10<sup>9</sup>/L. La plage normale pour les éosinophiles dans la moelle osseuse (MO) est de 1 à 6 %. Une définition de la BM éosinophilie a été proposée qui nécessite qu'au moins 20 % des cellules de la moelle soient éosinophiles, avec ou sans éosinophilie PB. (79,80) Dans les tissus et organes normaux, les éosinophiles sont soit absents, soit dispersés, selon les sites. L'éosinophilie tissulaire (tableau 3) est définie comme une augmentation des éosinophiles ou des signes de dégranulation des éosinophiles dans des sites extra médullaires tels que le tractus gastrointestinal, les poumons, le thymus, la rate ou les ganglions lymphatiques.

**Tableau 3 : Classification et définitions**

| <b>ENTITES</b>   | <b>DEFINITIONS</b>   |
|--|--|
| <b>Eosinophilie sanguine</b>                           | PNE > 0,5 G/L  |
| <b>Hyperéosinophilie</b>                               | PNE > 1,5 G/L X 2 à 1 mois d'intervalle OU Eosinophilie tissulaire- Eosinophilie jugée anormale par un pathologiste - Eosinophilie médullaire > 20% - Dépôts de protéines cationiques en IHC |
| <b>Syndrome hyperéosinophilique</b>                    | HYPEREOSINOPHILIE ET Atteinte d'organe(s) liée aux éosinophiles<br>Exclusion d'autres maladies responsables de l'atteinte d'organe   |
| <b>Maladies à éosinophiles restreintes à un organe</b> | Hyperéosinophilie ET Atteinte mono-organe liée aux éosinophiles  |

Les éosinophiles sont normalement contrôlés par les cytokines interleukine (IL)-5, GM-CSF et IL-3 produites par les lymphocytes T, les mastocytes et les cellules stromales. (81) Lors de l'activation, les éosinophiles libèrent leurs granules, tels que l'éosinophile peroxydase, la protéine cationique sinophile, la protéine basique majeure et les cytokines comme le TGF- $\beta$  qui peuvent entraîner une thrombose, une fibrose et des lésions tissulaires. (81)



# ***L'hypereosinophilie***



## I. Définition

L'hyperéosinophilie (HE) est définie par une augmentation marquée des éosinophiles dans la circulation sanguine,  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ . (82) Si l'HE est persistant ( $\geq 6$  mois) (83,84) et qu'il existe des lésions tissulaires associées, le trouble serait classé comme syndrome hyperéosinophile (SHE). (Tableau 3)

Un historique de 6 mois peut ne pas être nécessairement appliqué si le bilan diagnostique est adéquat et si un traitement est nécessaire pour minimiser les dommages aux organes causés par l'infiltrat éosinophile. Par conséquent, il est généralement admis qu'en présence d'une lésion tissulaire, si le nombre absolu d'éosinophiles sanguins  $> 1,5 \times 10^9/L$  à 2 reprises dans un intervalle  $\geq 1$  mois, l'EH peut être considérée comme « persistante ». (79)

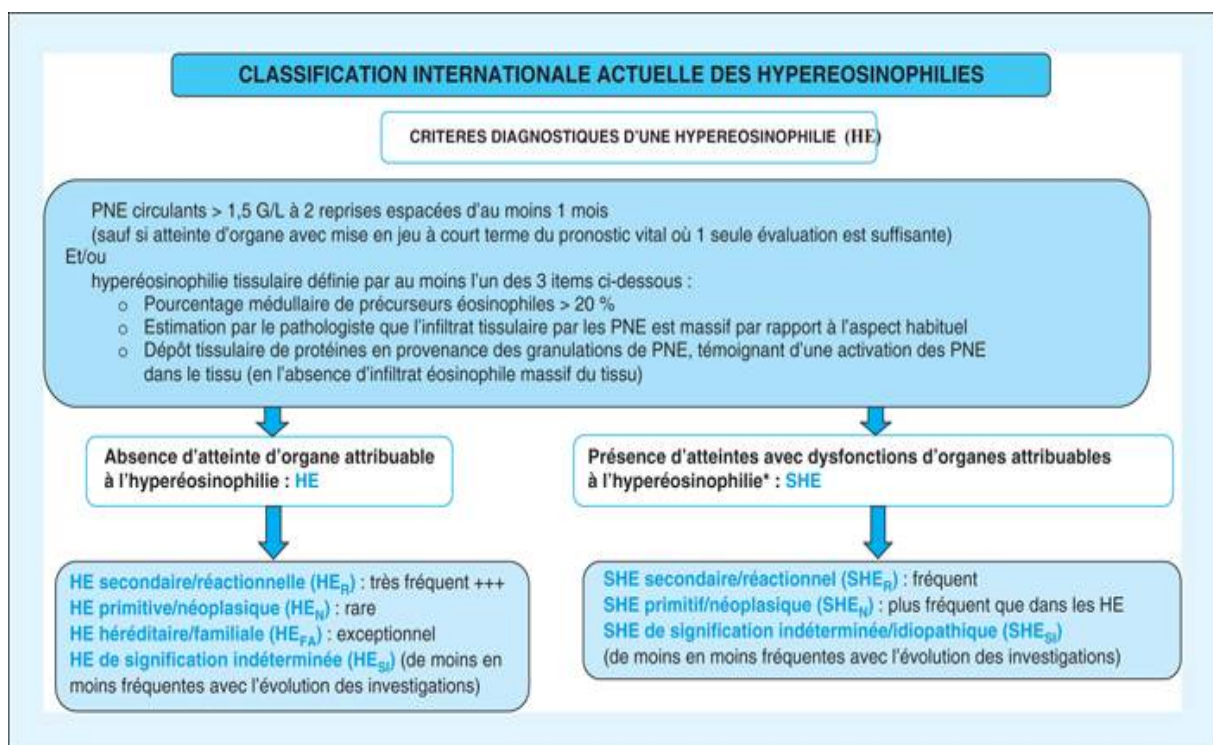
**Tableau 4 :** Classification de l'HE (78)

| <b>Terminologie proposée</b>             | <b>Définition/pathogénèse</b>  |
|--|--|
| <b>Héréditaire (familiale) HE</b>        | Pathogénie inconnue -Regroupement familial -<br>Aucun signe d'immunodéficiences héréditaires -Aucun<br>signe de trouble réactif ou néoplasique associé à l'EH                          |
| <b>HE de cause indéterminée</b>          | Pas de cause sous-jacente d'EH -Pas d'antécédents<br>familiaux -Aucun signe de trouble réactif ou<br>néoplasique associé à l'HE -Aucun signe de lésion<br>organique attribuable à l'HE |
| <b>HE primaire (clonale/néoplasique)</b> | Tumeur sous-jacente à cellules souches, myéloïdes<br>ou éosinophiles (critères de l'OMS) Les éosinophiles<br>sont des cellules néoplasiques  |
| <b>HE secondaire (réactif)</b>           | Affection ou maladie sous-jacente dans laquelle les<br>éosinophiles sont des cellules non clonales induites<br>par les cytokines dans la plupart des cas                               |

En revanche, si un patient est asymptomatique et qu'une cause sous-jacente n'est pas identifiée, une durée minimale de 6 mois serait nécessaire pour considérer un cas comme EH idiopathique.

Les éosinophiles dans les troubles myéloïdes clonaux sont souvent dérivés de progéniteurs hématopoïétiques portant les mêmes aberrations génétiques moléculaires. (**Tableau 4**) Ces néoplasmes myéloïdes clonaux peuvent être classés en 3 grands groupes :

1. Néoplasmes myéloïdes/lymphoïdes avec éosinophilie et réarrangements de PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 ou provisoirement PCM1-JAK2 [7-9] ;
2. HE associée à une autre tumeur myéloïde bien définie, telle que la leucémie myéloïde chronique (LMC) ;
3. La leucémie chronique à éosinophiles (CEL) non spécifiée ailleurs (NOS).



**Figure 8 :** Classification internationale actuelle des HE

La classification OMS des CEL, NOS est un diagnostic d'exclusion qui se caractérise par une prolifération clonale d'éosinophiles (84) et les critères diagnostiques de la CEL, de la NOS sont indiqués dans le Tableau 5. Par ailleurs, la définition et la classification de l'HE sont présentées dans la Figure 8 et le Tableau 4,

**Tableau 5 :** Critères de diagnostic pour CEL, NOS

|  |
|--|
| 1. Éosinophilie (nombre d'éosinophiles $1,5 \times 10^9/L$ )   |
| 2. Critères de l'OMS pour BCR-ABL1-positif leucémie myéloïde chronique, polyglobulie essentielle, thrombocytémie essentielle, myélofibrose primitive, leucémie neutrophile chronique, leucémie myélomonocytaire chronique et BCR-ABL1-les leucémies myéloïdes chroniques atypiques négatives ne sont pas rencontrées   |
| 3. Pas de réarrangement de PDGFRA, PDGFRB ou alors FGFR1, et non PCM1-JAK2, ETV6-JAK2, ou alors Fusion BCR-JAK2  |
| 4. Les cellules blastiques constituent moins de 20 % des cellules du sang périphérique et de la MO, et inv. (16) (p13.1; q22), t (16 ;16) (p13.1; q22), t (8 ;21) (q22 ; q22.1), et d'autres caractéristiques diagnostiques de la leucémie myéloïde aiguë sont absentes  |
| 5. Il s'agit d'une anomalie cytogénétique clonale ou génétique moléculaire* ou les cellules blastiques représentent $\geq 2$ % des cellules dans le sang périphérique ou $\geq 5\%$ dans le BM   |
| Étant donné que certaines anomalies moléculaires génériques clonales (p. TET2, ASXL1, et DNMT3A) peut se produire dans une minorité de personnes âgées En l'absence de toute anomalie hématologique apparente, il est indispensable d'exclure toutes les causes possibles d'éosinophilie réactive avant de poser ce diagnostic sur la seule base d'une anomalie moléculaire chez une personne âgée. BM, moelle osseuse ; CEL, leucémie chronique à éosinophiles ; NOS, non spécifié autrement. |

## **II. Orientations diagnostiques : (85)**

L'éosinophilie sanguine est définie comme un taux d'éosinophiles supérieur à 0,5 G/L. L'éosinophilie (HE) fait référence aux éosinophiles sanguins supérieurs à 1,5 G/L et/ou à l'éosinophilie tissulaire anormale.

L'éosinophilie peut être observée dans de nombreuses allergies, infections ou tumeurs et doit être expliquée en fonction de la situation clinique du patient. S'il n'y a pas d'explication, une surveillance et une investigation clinique doivent être menées pour une éosinophilie dépassant 1 G/L. Au-dessus de 1,5 G/L, l'HE confirmée sur au moins deux échantillons doit être explorée.

L'évaluation doit rechercher la cause et détecter les complications de cette éosinophilie. Les causes sont nombreuses et parfois complexes, mais des méthodes de diagnostic strictes et complètes devraient permettre d'écarter les causes principales néoplasiques, médicamenteuses et parasitaires.

Les complications viscérales liées à l'infiltration tissulaire par les éosinophiles, notamment neurologiques, cardiaques, ou thrombotiques peuvent se voir quelque soit la cause de l'hyperéosinophilie. Elles seront détaillées et traitées dans le chapitre des syndromes hyperéosinophiliques.

### **III. Démarche diagnostique initiale face à une hyperéosinophilie (86)**

L'éosinophilie peut être découverte accidentellement lors d'une évaluation systématique (médecine du travail, évaluation biologique ultérieure dans une autre situation pathologique, etc.) ou dans différentes manifestations cliniques.

L'entretien ou l'interrogatoire est une étape clé du processus de diagnostic et doit collecter :

- Antécédents personnels et antécédents familiaux, notamment atopiques, cancéreux...
- Traitement récent ou en cours, le cas échéant, y compris la date de début et la durée du traitement
- Mode de vie : contact personnel ou professionnel avec des allergènes, des toxines, des animaux, etc.
- Contexte géographique national et séjour dans les zones d'endémie parasitaire

Une attention particulière doit être accordée à l'étude de la NFS des patients :

- Dernière NFS normale connue et première NFS avec éosinophilie, pour dater au mieux le début et rechercher une exposition médicamenteuse ou environnementale contemporaine
- Autre anomalie de la NFS apparue dans le même temps
- Fluctuation du taux d'éosinophiles ou augmentation progressive

L'examen clinique doit être complet et rechercher les manifestations cutanées, respiratoires et digestives nécessaire pour l'orientation des explorations

Le bilan biologique a pour le but de rechercher des éléments d'orientation et éliminer les principales causes classiques, et parfois rares de l'hyperéosinophilie. (**Tableau 6**)

**Tableau 6** : Examens de première intention face à une éosinophilie

- 
- NFS avec frottis sanguin (blastes, cellules de Sézary, myélémie...)
  - Ionogramme sanguin, urée et créatinine
  - CRP, fibrinogène
  - Bilan hépatique
  - Sérologies VIH et VHC
  - Sérologies toxocarose +/- autres sérologies et examen parasitologique des selles selon orientation clinique, voyages en zone d'endémie
- 

Si l'hyperéosinophilie est isolée et asymptomatique : une série d'examens de seconde intention est recommandée après administration d'un traitement anti-parasitaire d'épreuve.

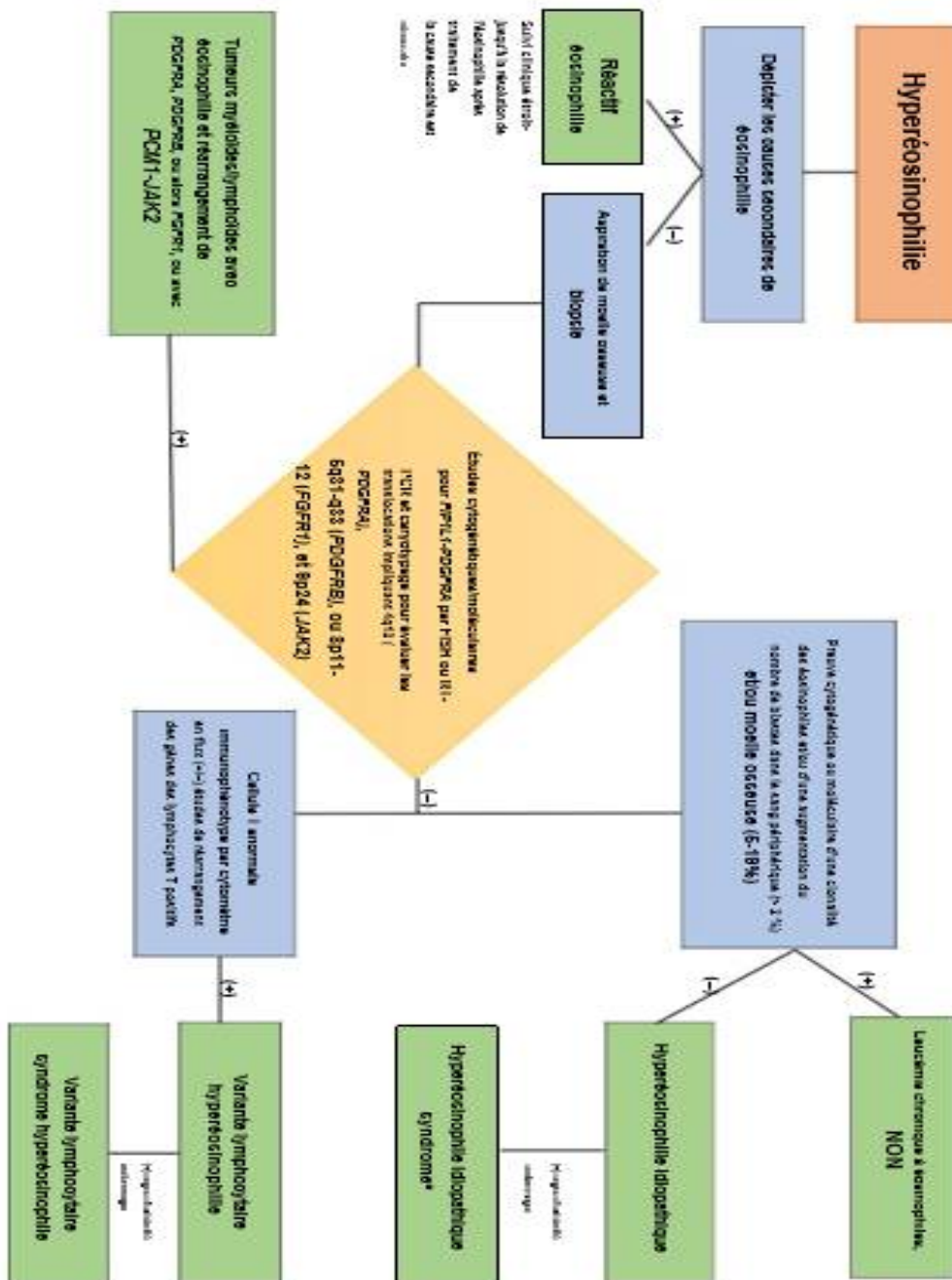


Le tableau 8 résume les points importants dans l'investigation d'une éosinophilie.

**Tableau 8 :** Approche chez un patient présentant un taux d'éosinophiles élevés (87)

|  |  |
|--|--|
| <b>1. Refaire une formule sanguine complète</b>  | L'éosinophilie est-elle confirmée et quel est le taux d'éosinophiles absolu (G/l) ?  |
| <b>2. Rechercher s'il existe des valeurs antérieures de formules sanguines complètes</b> |  |
| <b>3. Compléter l'anamnèse</b>   |  |
| a) Anamnèse par système  | Symptômes généraux (fièvre, sudations, perte pondérale), signes respiratoires, digestifs, cutanés  |
| b) Médicaments et toxiques   | Identifier ceux potentiellement responsables d'une éosinophilie<br>Insister sur les médicaments pris de manière régulière (AINS, inhibiteur de la pompe à protons et autres)<br>En particulier vitamines, préparation à base d'oligoéléments, phytothérapies, tisanes... |
| • Traitements prescrits  |  |
| • Médicaments obtenus sans prescription  |  |
| • Suppléments/médecines parallèles   |  |
| • Stupéfiants  |  |
| c) Allergies   | Rhino-conjonctivite, asthme, eczéma, syndrome de Widal, antécédents de réactions médicamenteuses   |
| d) Voyages   | Voyages récents ou anciens, en recherchant l'exposition à des risques parasitaires: contact avec eaux douces stagnantes, séjour en forêt tropicale, aliments contaminés...   |
| e) Régimes particuliers  | Consommation de viande ou de poisson cru ou mal cuit, consommation de cresson sauvage  |
| f) Entourage   | Exposition à des animaux   |
| <b>4. Examen physique</b>  | Bien examiner peau, muqueuses et tissus mous, rechercher des adénopathies et ausculter   |
| <b>5. Examens paracliniques de base</b>  |  |
| a) Exclure une dysfonction d'organes   | Tests hépatiques complets, créatinine plasmatique, sédiment urinaire, troponine  |
| b) Rechercher un syndrome inflammatoire  | Vitesse de sédimentation et/ou protéine C réactive (CRP)   |
| c) Recherche de parasites  | Sérologie helminthes Europe, y compris Strongyloïdes (+ tropiques si voyage ou en provenance d'une zone endémique)   |
| d) Radiographie du thorax  | En cas de symptômes respiratoires  |
| <b>6. Examens complémentaires</b>  | Selon anamnèses/signes d'appel à l'examen clinique et/ou selon résultats du bilan de base  |
|  | • Recherche de parasites dans selles, urines, lavage bronchoalvéolaire (BAL), expectorations...  |
|  | • Biopsie tissulaire   |
|  | • CT ou IRM  |
|  | • Ponction-biopsie de moelle   |
|  | • Autres: anticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA), tryptase, FIPI-LI-PDGF-RA  |

Le diagnostic sera obtenu grâce à un algorithme approprié combinant plusieurs évaluations et examens cliniques. (Fig.10)



**Figure 10 :** Algorithme diagnostique pour l'évaluation de l'éosinophilie selon la classification 2016 de l'OMS des troubles éosinophiles. (88)

## IV. Etiologies :

Au terme de l'interrogatoire et d'un examen clinique complet, plusieurs situations peuvent se présenter (Tableau 9). (116)


**Tableau 9** : les différentes étiologies de l'éosinophilie :

|   |  |
|---|--|
| <p><b>ÉOSINOPHILIE RÉACTIVE</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>❖ Maladies allergiques—asthme, dermatite atopique, rhinite allergique</li><li>❖ Réactions médicamenteuses y compris perfusions de cytokines</li><li>❖ Infection virale (virus de l'immunodéficience humaine) ou fongique (allergie aspergillose bronchopulmonaire, coccidioïdomycose)</li><li>❖ Infection parasitaire—principalement helminthes</li></ul> <p><b>ÉOSINOPHILIE ASSOCIÉE À D'AUTRES MALADIES</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>❖ Troubles gastro-intestinaux associés aux éosinophiles : œsophagite à éosinophiles, gastro-entérite</li><li>❖ Peau—pemphigoïde bulleuse, urticaire, cellulite à éosinophiles, épisodique œdème de Quincke</li><li>❖ Pulmonaire—pneumonie à éosinophiles, bronchopulmonaire allergique aspergillose</li><li>❖ Neurologique — méningite à éosinophiles Auto-immune — syndrome de Churg-Strauss, fasciite à éosinophiles</li><li>❖ Déficit immunitaire primaire—syndrome d'hyperimmunoglobuline E, maladie d'Omenn</li><li>❖ Malignité : maladie de Hodgkin, tumeurs solides Hypoadrénalisme, maladie d'Addison, hémorragie surrénale</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>❖ Rénale : néphrite interstitielle d'origine médicamenteuse, cystite à éosinophiles, dialyse</li><li>❖ Neurologique — méningite à éosinophiles Auto-immune — syndrome de Churg-Strauss, fasciite à éosinophiles</li><li>❖ Déficit immunitaire primaire—syndrome d'hyperimmunoglobuline E, maladie d'Omenn</li></ul> <p><b>EOSINOPHILIE CLONALE PRIMAIRE</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>❖ Leucémie chronique à éosinophiles</li><li>❖ Leucémie aiguë à éosinophiles</li><li>❖ Leucémie aiguë myéloïde avec éosinophilie</li><li>❖ Leucémie aiguë lymphoblastique avec éosinophilie</li><li>❖ Troubles myéloblastiques avec éosinophilie</li><li>❖ Troubles myéloprolifératifs avec éosinophilie Mastocytose systémique avec éosinophilie</li><li>❖ FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math> maladie à gène de fusion positif</li><li>❖ Immunosuppression) Rejet de greffe—poumon, rein, foie</li><li>❖ Statut post-transplantation—foie (en association avec une</li></ul> <p>❖ <b>HYPEREOSINOPHILIE IDIOPATHIQUE</b></p> |
|---|--|


D'autres étiologies pourraient être classifiées selon le taux des éosinophiles dans le sang (Tableau 10)

**Tableau 10 :** Étiologies les plus probables en fonction de l'intensité de l'éosinophilie (89)

| <b>Éosinophilie légère (&lt; 1,5 G/l)</b>  | <b>Éosinophilie modérée (&gt; 1,5 G/l)</b>  | <b>Éosinophilie sévère (&gt; 5 G/l)</b>   |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infections parasitaires</li> <li>-Asthme -Dermatite atopique (11,81,123) - Rhinite allergique - Allergie médicamenteuse</li> <li>- Maladies pulmonaires professionnelles</li> <li>- Œsophagite à éosinophiles - Néoplasies</li> <li>- Certaines infections non parasitaires</li> <li>- Maladies auto-immunes - Mastocytoses</li> <li>- Dialyse sur le long terme -Irradiation - Immunodépression</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infections parasitaires</li> <li>-Allergie médicamenteuse, DRESS</li> <li>- Pneumonie à éosinophiles</li> <li>- Asthme</li> <li>- Périartérite noueuse et autres connectivites</li> <li>- « Syndrome hyperéosinophilique»</li> <li>- Dermatite atopique sévère -Syndrome de Widal et sinusite chronique</li> <li>- Aspergillose broncho-pulmonaire allergique</li> <li>- Néoplasies</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infections parasitaires</li> <li>- Larva migrans viscérale associée à Toxocarose canis ou Toxocarose cati</li> <li>- Migration d'un parasite au stade larvaire (Ascaris sp, Trichinella sp, Ancylostoma duodenale ou Necator americanus, Strongyloides sp) - Allergie médicamenteuse, DRESS</li> <li>- Pneumonie à éosinophiles. -Néoplasies</li> <li>- « Syndrome hyperéosinophilique »</li> <li>- Syndrome de Widal et sinusite chronique</li> <li>- Aspergillose broncho-pulmonaire allergique</li> <li>- Périartérite noueuse et autres connectivites</li> </ul> |



***Le syndrome  
hypereosinophilique  
idiopathique (SHE)***



## **I. Introduction**

Le syndrome hyperéosinophilique (SHE) IDIOPATHIQUE est un trouble leucoprolifératif, ou plus vraisemblablement des troubles, marqué par une surproduction soutenue d'éosinophiles. La particularité du syndrome, en plus de son éosinophilie, est sa prédilection marquée pour endommager des organes spécifiques, y compris le cœur. Une telle pathologie cardiaque n'est pas unique au HES idiopathique, car il peut se développer avec l'éosinophilie associé à d'autres maladies d'étiologies identifiables.

Inversement, mais de manière énigmatique, tous les patients atteints d'hyperéosinophilie ne développent pas les lésions organiques caractéristiques de l'HES. Il n'y a pas de tests spécifiques de diagnostic, le syndrome est défini par l'association de symptômes inexplicables d'éosinophilie prolongée et signes d'atteinte des organes.

Nous allons passer d'abord en revue les paramètres hématologiques les plus courants et variables et les manifestations cliniques de ce trouble parce qu'elles sont les caractéristiques rencontrées cliniquement et qui doivent être expliquées par l'investigation de la pathogenèse du SHE. Après compte tenu de la compréhension actuelle de l'étiologie et pathogenèse des manifestations du SHE, nous passons en revue les thérapies pouvant être utilisées pour le SHE

## II. Définition

Bien que des cas de HES aient été signalés bien avant 1900 (90), Hardy et Anderson en 1968 (91) ont signalé trois patients atteints d'hyperéosinophilie, d'hépatosplénomégalie et symptômes cardiaques ou pulmonaires et a d'abord suggéré que ces patients avaient un trouble non malin qui appartenait dans un éventail de maladies qu'ils ont appelées « syndromes hyperéosinophiles ». D'autres progrès sur la délimitation de ce syndrome sont survenus chez des patients éosinophiles référés au Laboratoire d'investigation clinique des National Institutes of Health (NIH). D'après les analyses de ceux-ci et d'autres patients HES, Chusid et al. (92) ont présenté les trois caractéristiques déterminantes de l'HES qui restent valables aujourd'hui. Premièrement, le patient doit avoir subi une éosinophilie sanguine supérieure à 1 500/uL présente depuis plus de 6 mois. Deuxièmement, d'autres apparentes les étiologies de l'éosinophilie doivent être absentes, y compris les parasites, infections et maladies allergiques. Bien que non spécifié comme dans le rapport initial de Chusid et al, par analogie, les patients atteints de syndromes éosinophiles cliniquement distincts du SHE, s'ils ont des étiologies apparentes, telles que le syndrome d'éosinophilie myalgique associée au L-tryptophane, ou restent idiopathique, comme la pneumonie à éosinophiles, doit être exclue.

Troisièmement, par définition, les patients doivent présenter des signes et symptômes d'atteinte des organes. Ce dernier critère exclut les patients qui ont une éosinophilie cliniquement bénigne. Tels les patients éosinophiles, qui peuvent être sous-représentés chez les patients éosinophiles étudiés dans les centres de référence, peuvent rester asymptomatiques pendant des décennies.

Ces trois critères, impliquant une l'éosinophilie sans étiologie apparente ou association à la maladie et avec des signes d'atteinte d'organes, constituent les caractéristiques déterminantes de la HES.

Bien que les premières analyses de patients atteints d'HES aient suggéré qu'ils n'avaient pas de leucémie à éosinophiles, l'analyse de Bousser a fourni des preuves supplémentaires indiquant que seule une minorité avec une éosinophilie marquée présentait des caractéristiques suggestives d'un processus leucémique malin et que la plupart avec HES n'ont pas. D'autres critiques de HES ont été présentées. (93,94)

### **III. Diagnostic :**

L'HES est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes d'une fréquence de 9/1 et entre 20 et 50 ans, mais quelques cas ont été signalés chez les enfants. (90,95,96)

Cliniquement, HES est une maladie hétérogène aux manifestations variées.

Non seulement l'étiologie de HES est inconnue, mais il est probable incluent une gamme de maladies. Cela peut contribuer à l'hétérogénéité clinique de la SSE et compliquer la compréhension de son étiologie et de sa pathogenèse.

Les manifestations de HES peuvent être causées par des complications cardiaques ou neurologiques, mais ont tendance à être plus insidieuses et présentes pendant plusieurs mois. Dans une série NIH de 50 patients, 12% des patients HES ont eu leur éosinophilie détectée accidentellement. Les autres symptômes de cette série étaient la fatigue (26 %), la toux (24 %), essoufflement (16%), douleurs musculaires ou l'angioœdème de (14%) éruption cutanée ou fièvre (12 %) et lésions rétiniennes (faible pourcentage).(97) Transpiration et les

prurits sont assez communs, et les patients HES peuvent éprouver des fièvres qui sont généralement de bas grade et ne présentent pas de propension à des infections bactériennes ou autres et ne sont pas anergiques.(90,92) La perte de poids ou la cachexie n'est pas visible, sauf si malnutrition secondaire ou une insuffisance cardiaque congestive en stade terminal . Certains patients HES souffrent d'intolérance à l'alcool avec douleurs abdominales, bouffées de chaleur, nausées, faiblesse ou diarrhée. (98,99) et éosinophilie peut survenir avec le virus T-lymphotropique-II humain (HTLV-II). (100) HES s'est développé chez les patients atteints de manifestations immunologiques humaines.

## **A. Manifestations**

### **1. En Hématologie**

L'anomalie hématologique déterminante est l'éosinophilie soutenue. Souvent, le nombre total de leucocytes est inférieur à 25000/uL avec entre 30% et 70% d'éosinophiles (92) mais extrêmement élevé (>90000/uL) chez certains patients et sont associés à un mauvais pronostic. (101) Les éosinophiles peuvent être mature ou moins souvent un nombre de précurseurs myéloïdes éosinophiles serait noté. Les éosinophiles présentent souvent des anomalies morphologiques, y compris à la lumière diminutions microscopiques du nombre et de la taille des granules, vacuolisation cytoplasmique et hypersegmentation nucléaire (92,102,103) .Au niveau ultrastructural, il peut y avoir perte de la teneur en granulés, soit le noyau cristallin contenant la principale protéine de base ou la matrice de granulés spécifiques, moins de granules spécifiques et de plus petite taille, structures tubulo-vesiculaires accrues et augmentation des corps lipidiques cytoplasmiques.(104,105,106)

Bien que pas souvent souligné, de nombreux patients atteints de HES auront une neutrophilie absolue avec leur éosinophilie. Des précurseurs neutrophiles moins matures, parfois avec des altérations de la segmentation nucléaire et dans les granules cytoplasmiques, peuvent être présents. (103,107) La basophilie, habituellement légère, est observée dans certains cas de HES. (107)

Niveaux de phosphatase alcaline leucocytaire peuvent être peut-être anormales, et elles sont aussi susceptibles d'être élevées que diminuées. (92)

Le nombre de plaquettes peut être augmenté ou diminué de 16 % et 31%, respectivement, de ceux vus au NIH. (107) Anémie présente chez environ 50% des patients de HES, et les érythrocytes sont nucléés dans le sang périphérique. (107) Les résultats de la moelle osseuse montrent un nombre accru des éosinophiles, souvent 30% à 60%, avec un déplacement vers la gauche dans maturation éosinophile." Augmentation du nombre de myéloblastes ne sont généralement pas vus. La myélofibrose est présente chez une minorité de patients. » (107)

Les études chromosomiques sont normales chez de nombreux patients, résultats anormaux dans seulement 1 sur 18 dans une série britannique (108) et 8 de 33 patients au NIH. L'anomalie la plus commune est l'aneuploïdie chez une minorité de mitoses. (97) Anomalies chromosomiques signalées avec HES ou leucémie éosinophile, sont diverses (109,110) et ont été examinées.

Les patients atteints de splénomégalie peuvent souffrir d'hypersplénisme qui contribue à leur thrombocytopenie et à leur anémie ; l'infarctus peut conduire à l'amélioration l'hypersplénisme. La douleur splénique, causée par une distension capsulaire et/ou des infarctus, est fréquente chez les personnes ayant une

hypertrophie la rate. Lorsque la localisation des éosinophiles radiomarqués a été étudiée chez ces patients, la rate a été un site important de séquestration. (111)

## **2. Manifestations cliniques (112)**

### **2.1. Les manifestations cutanées**

La peau est la plus fréquemment atteinte dans l'HES, avec des manifestations cutanées survenant chez plus de 50% des patients.

Les manifestations cutanées les plus courantes sont de deux types, soit des lésions angioœdémateuses et urticaires, soit des papules et nodules érythémateux et pruritiques.

Patients avec un angioœdème et une urticaire sont susceptibles d'avoir de courts épisodes bénins sans complications cardiaques ou neurologiques et ne nécessite pas de traitement systémique ou de répondre à la prednisone seul. Certains patients atteints d'angioœdème et d'éosinophilie sont maintenant reconnus pour avoir un syndrome, l'angioœdème épisodique et l'éosinophilie qui est distincte de HES. Les patients atteints de lésions papulaires ou nodulaires de HES présentent habituellement un infiltrat cellulaire mixte<sup>6</sup> qui n'est pas uniquement éosinophile et dépourvue de vascularite. On a trouvé des infiltrations périvasculaires avec des éosinophiles et des infiltrats périvasculaires neutrophiles et mononucléaires légers à modérés. Ces lésions s'améliorent habituellement parallèlement aux réponses aux infections systémiques.

Thérapies systémiques des patients HES avec prurit aquagénique et de nombreuses papules indurées et nodules ont indiqué avoir eu des réponses bénéfiques au traitement par PUVA. Lésions papulonodulaires non réactives à la prednisolone mais réactives au traitement par dapsonne. Et éruptions prurigineuses

érythémateuses sensibles au cromoglycate de sodium se sont produites avec HES. En outre, des lésions cutanées boursoufflées et nécrose de l'intestin grêle causée par des microthrombus dermiques et thrombose mésentérique et vascularite, lésions causées par microthrombus cutané, lésions vésiculo-bulleuses, ulcérations avec microthrombus artériolaire dermique, généralisées érythrodermie et érythème annulaire centrifuge ont été signalés avec HES.

Trois patients HES développant plus tard une papulose lymphomatoïde (PL) a été signalée par Whittaker et al.

Les manifestations muco-cutanées particulièrement incapacitantes de HES sont des ulcères muqueux, qui peuvent se manifester au début ou plus tardivement. Les ulcérations sont des lésions dans la bouche, le nez, le pharynx, le pénis, l'œsophage, l'estomac ou l'anus. Les biopsies démontrent uniquement un infiltrat cellulaire mixte non spécifique sans éosinophiles et aucun signe de vascularite ou de microthrombus. Les ulcérations muqueuses ne sont pas corrélées à l'utilisation de médicaments cytotoxiques, ne répondent pas aux glucocorticoïdes topiques ou systémiques, et la maladie muco-cutanée peut flamber indépendamment d'autres manifestations hématologiques ou cliniques de l'HES.

## **2.2. Manifestations cardiaques :**

Maladie cardiaque, fréquente

HES est une cause majeure de morbidité et de mortalité. Les dommages cardiaques, allant de la nécrose précoce à la thrombose subséquente fibrose, se produit à l'identique si l'éosinophilie est causée par HES ou par de multiples autres étiologies, y compris la leucémie éosinophile, l'éosinophilie avec carcinomes ou lymphomes Hodgkiniens ou non Hodgkinien ou éosinophilie par facteur stimulant

la colonie granulocyte-macrophage (GMCSF) ou administration et réactions médicamenteuses : ou provenant de parasites comme la trichinose," larve viscérale migrans,, ou autre infection filariose. Bien que diverses maladies éosinophiles puissent causer des formes identiques de maladie cardiaque, certains patients avec une éosinophilie soutenue ne développer jamais de maladie cardiaque. Ainsi, la pathogenèse des dommages cardiaques causés par les éosinophiles implique à la fois la présence d'éosinophiles accrus et d'autres stimuli encore mal définis pour le recrutement et/ou l'activation de ces leucocytes. Fibrose endomyocardique éosinophile, identique à la fibrose endomyocardique tropicale. Bien que l'éosinophilie sanguine soit souvent absente dans ce dernier groupe de patients. Il est probable que l'absence d'éosinophilie dans le trouble tropical reflète le fait que les patients sont vus tard dans leur maladie et l'éosinophilie a diminué. Dans tropiques, bien qu'il n'y ait pas toujours une concordance parfaite entre la prévalence des infections helminthiques et la fibrose endomyocardique, en général, on pense que l'éosinophilie, provoquée par des infections endémiques ou d'autres infections helminthiques, est responsable de l'initiation de la dysfonction cardiaque progressive.

Les dommages cardiaques causés par l'éosinophile peuvent évoluer en trois stades :

- Le premier est un stade nécrotique aigu où la durée de la maladie a été courte, soit une moyenne de 5,5 semaines.
- Le deuxième est un stade thrombotique plus tardif trouvé chez la une durée moyenne de 10 mois d'éosinophilie.
- Troisième étape est le stade de fibrose tardif rencontré chez les personnes atteintes de la maladie pour environ 24,5 mois. Stade nécrotique précoce du la maladie n'est généralement pas reconnue cliniquement ni

diagnostiquée comme dans HES. À ce stade, les endocarde et infiltration du myocarde avec les éosinophiles et les lymphocytes avec preuves histopathologiques de nécrose myocardique et de dégranulation éosinophile et de micro abcès éosinophiles." Une myocardite éosinophile aiguë similaire peut se développer avec des réactions d'hypersensibilité et peut être plus fulminant. Dans ceux avec HES et phase aiguë nécrose myocardique, hémorragies de splinter peuvent être proéminents mais les résultats cardiaques cliniques sont souvent absents, bien que rares les décès causés par une maladie cardiaque progressive aiguë puissent survenir. L'échocardiographie et l'angiographie ne détectent aucune anomalie à ce stade et la biopsie endomyocardique, habituellement du ventricule droit, est nécessaire pour faire le diagnostic.

Le traitement par corticostéroïdes au stade aigu peut aider à contrôler et à prévenir l'évolution de la fibre myocardique.

- La deuxième étape de la maladie cardiaque implique la formation de thrombus le long de l'endocarde endommagé de l'un ou des deux ventricules et occasionnellement l'atrium.<sup>6</sup> Traces de sortie près les valves aortiques et pulmonaires sont généralement épargnées, bien que rarement thrombus peut impliquer ces valves<sup>7</sup> et thrombus peuvent se former sur les folioles de la valve auriculo-ventriculaire.

- Enfin, stade de fibrose, la cicatrice progressive se développe qui peut conduire au piégeage de chordae tendineae avec le développement régurgitation valvulaire mitrale ou tricuspide et fibrose à l'endomyocardiel produisant une cardiomyopathie restrictive. HES patients souvent présents à la dernière étape thrombotique et fibrosan. Les manifestations courantes sont la dyspnée, la douleur thoracique, signes d'insuffisance cardiaque congestive ventriculaire gauche et/ou droit, murmures de régurgitation mitrale, cardiomégalie et onde T

L'échocardiographie bidimensionnelle est utile pour détecter la thrombine intracardiaque et les manifestations de la fibrose, dont l'épaississement de la partie postérieure foliole de la valve mitrale et son attachement à une paroi postérieure épaissie ainsi que l'augmentation des intensités de l'endo-myocarde dans les zones de fibrose endomyocardique. Le cathétérisme cardiaque montre une augmentation des pressions diastoliques de l'extrémité ventriculaire droite et de l'extrémité gauche, et l'angiographie peut démontrer l'incompétence valvulaire ainsi que l'oblitération apicale délimitée ou irrégularités.

Le diagnostic, bien qu'avec une fibrose intense dans les instruments de biopsie de la maladie tardive peut ne pas obtenir d'échantillons. La plupart des patients avec la maladie cardiaque éosinophile à stade avancé peut bénéficier des thérapies médicales standard pour l'insuffisance cardiaque congestive ou arythmies, et bénéficiera du remplacement de la valve lorsqu'hémodynamiquement nécessaire.

Les risques de développer une maladie cardiaque n'étaient pas reliés à l'étendue éosinophilie ou durée de l'HES. Plutôt, ceux qui ont développé une maladie cardiaque évidente étaient plus susceptibles d'être des hommes et HLA-B44 positifs et d'avoir une splénomégalie, une thrombopénie, des niveaux élevés de vitamine B12, des éosinophiles hypo-granulaires ou vacuolisés, et des précurseurs anormaux de myéloïdes précoces.

Les patients atteints d'HES qui n'avaient pas de maladie cardiaque avaient tendance à être de sexe féminin et être atteinte d'un angioœdème, d'hypergammaglobulinémie, taux sérique élevé d'IgE et complexes immuns circulants. La maladie cardiaque peut également se présenter comme une cardiomyopathie dilatée. Angor variant avec des artères coronaires normales, une hypertrophie septale, une péricardite constrictive, cyanose, platypnée et l'orthodéoxie causés par un shunt de droite-gauche à travers une communication interauriculaire ont été rarement notées avec HES.

### **2.3. Manifestations neurologiques.**

Les complications neurologiques, également fréquentes dans les HES de trois types :

#### **2.3.1. Atteintes Neurologiques Centrales Focales :**

Le premier type de maladie neurologique est causé par thromboembolie.

Avec la propension à la formation de thrombus intracardiaque, la thromboembolie peut provenir du ventricule gauche ou, de façon inhabituelle, d'un ovale de foramen breveté du ventricule droit. Im De plus, une thrombose intravasculaire locale pourrait se développer dans les vaisseaux cérébraux.

Les accidents vasculaires cérébraux ou une ischémie transitoire épisodes peuvent être multiples et récurrents. Tels les épisodes thromboemboliques peuvent se développer avant que la maladie cardiaque ne soit démontrable par échocardiographie et peut être représentative de la HES. Bien que l'anticoagulation avec coumadine et des antiplaquettaires est généralement instituée, les récurrences de l'embolie chez les patients atteints d'HES adéquatement anti-coagulés sont assez fréquentes.

#### **2.3.2. Dysfonctionnement du système nerveux central**

Le deuxième type de neuropathie associée à la HES est primaire dysfonctionnement du système nerveux central. Les patients présentent des changements causés par une encéphalopathie distincte, y compris les comportement, confusion, ataxie, perte de mémoire et signes neuronaux moteurs supérieurs avec tonus musculaire accru, profond des réflexes tendineux, et un Babinski positif. Les facultés cognitives altérées peuvent persister pendant des mois." Saisies intracrâniennes les hémorragies, la démence et les psychoses

organiques surviennent moins fréquemment. La base anatomique ou pathologique pour cette forme de maladie diffuse du système nerveux central reste inconnue, et les autopsies ont échoué à identifier lésions cérébrales. Une méningite éosinophile a été observée. Cependant, l'infiltration d'éosinophiles dans le cerveau ou les méninges est plus suggestive de leucémie éosinophile que de HES.

### **2.3.3. Neuropathies périphériques :**

Le troisième type de dysfonction neurologique dans la HES est la neuropathie périphérique, qui se produit chez environ la moitié des patients de la HES.

Polyneuropathies sensorielles symétriques ou asymétriques manifestes par des déficits sensoriels ou de paresthésies douloureuses ou de déficits sensoriels et moteurs mixtes ont été notées.

Le troisième type de dysfonction neurologique dans la HES est les neuropathies périphériques, qui se produisent chez environ la moitié des patients de la HES

Polyneuropathies sensorielles symétriques ou asymétriques manifestes par des déficits sensoriels ou de paresthésies douloureuses ou de déficits sensoriels et moteurs mixtes ont été notés."\* Le multiplexe de mononevrite se produit avec HES, ainsi que les radiculopathies et l'atrophie musculaire par dégénératives. Chez certains patients, les neuropathies ont une image commune, bien que les neuropathies motrices pures se soient avérées coïncidentes avec les thérapies stéroïdes ou autres, alors que dans d'autres neuropathies périphériques ont été stables ou progressives malgré la thérapie. Certains déficits se sont résorbés ou améliorés lentement au fil du temps. Les biopsies des nerfs affectés montrent

généralement une neuropathie axonale avec des degrés divers, perte axonale et absence de signes de vascularite ou d'infiltration directe ou contiguë d'éosinophiles. Cependant, quelques patients ont subi une polyneuropathie avec des signes de biopsie de vascularite, bien que les cellules infiltrantes dans un des cas étaient lymphoplasmocytaires et non éosinophiles.

L'étiologie de la neuropathie périphérique est largement indéfinie. Monaco et al. ont suggéré que les dommages aux cellules endothéliales conduisent à une fuite capillaire et à une augmentation de la pression endoneurale causant des dommages axonaux. D'autres ont émis l'hypothèse que des protéines de granules d'éosinophiles spécifiques peuvent être responsables des lésions nerveuses. Les protéines cationiques granulaires peuvent présenter une neurotoxicité, mais cette neurotoxicité n'a pu être démontrée qu'en injectant des éosinophiles ou des protéines de granules d'éosinophiles purifiées dans le cerveau des animaux d'essai, ce qui a permis de délimiter les bases du phénomène Gordon.

Le phénomène Gordon a montré par la suite être médiée par des éosinophiles infiltrant de tels ganglions lymphatiques" et par la suite par des éosinophiles spécifiques protéine de granule dont une nommée d'après le test, neurotoxine dérivée d'éosinophiles (EDN). EDN est un polypeptide d'environ 16 kD, nettement cationique, qui a une activité ribonucléique et une homologie à un autre éosinophile constituant de granule cationique, protéine cationique éosinophile (ECP). L'EDN est aussi efficace que l'ECP pour causer le phénomène Gordon à l'injection intrathécale chez les lapins, mais est moins puissant lorsqu'il est injecté intrathécalement chez les cobayes. L'histopathologie du cerveau chez les animaux d'essai montre des lésions spongiformes dans la matière blanche et la perte des cellules de Purkinje. Bien que ces protéines granules éosinophiles seraient

candidates pour causer des dommages neurologiques au centre ou à nerfs périphériques, à ce jour, il n'y a pas de preuve directe que ces les constituants éosinophiles provoquent des lésions neurologiques types observés chez l'homme avec HES. La pathologie des nerfs périphériques biopsiés n'est pas directement comparable aux lésions du cerveau de lapin, et l'EDN et l'ECP éosinophiles n'ont pas encore été démontrées sur les sites de neuropathologie de la HES.

Pour une autre maladie liée aux éosinophiles, les neuropathies sont communes dans le syndrome de Churg-Strauss mais sont vraisemblables.

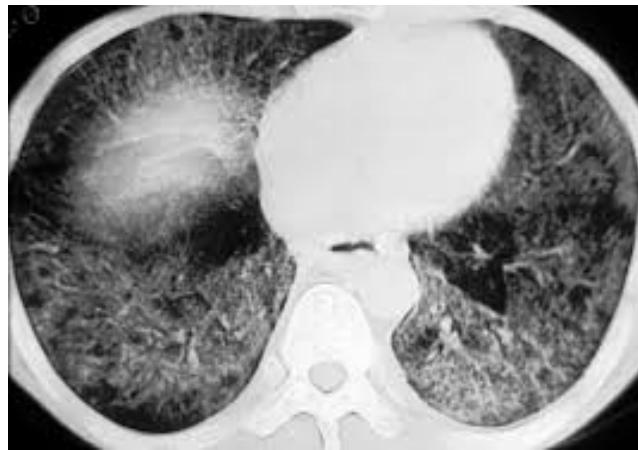
En revanche, dans d'autres maladies éosinophiles, y compris les méningites éosinophiles, les types de manifestations neurologiques périphériques et centrales de l'HES ne se développent pas (à l'exception de toute thrombose endomyocardique cardiaque associée pouvant entraîner des complications thromboemboliques). Ainsi, les pathogènes des neuropathies centrale encéphalopathique et périphérique de HES demeurent inconnus.

#### **2.4. Les manifestations pulmonaires.**

Dans l'ensemble, on signale une atteinte pulmonaire chez environ 40 % des patients atteints de SHE.

Le symptôme respiratoire le plus fréquent chez les patients atteints de SHE est une toux chronique, persistante, généralement non productive. La séquestration d'éosinophiles dans les tissus pulmonaires peut être à l'origine de ce phénomène. La plupart de ces individus symptomatiques ont une radiographie pulmonaire normale. Bien que bronchospasme ait été noté dans HES dans certaines séries la rareté de l'asthme chez les patients HES a été notée. L'implication pulmonaire dans la SHE peut être secondaire à l'insuffisance cardiaque congestive ou embolie pulmonaire

provenant d'une thrombose du ventriculaire droit ou peut refléter une infiltration primaire des poumons par éosinophiles ; et les radiographies thoraciques peuvent montrer des anomalies associées à chacun de ces processus. Dans les séries précédentes où l'insuffisance cardiaque congestive était plus fréquente, les effusions pleurales étaient les plus courantes. Bien qu'elles soient transudatives, il est rare qu'une effusion pleurale exsudative contenant des éosinophiles se produise. Infiltrats sont observés chez 14 % à 28 % des patients atteints d'HES. Les infiltrats peuvent être diffus ou focaux sans prédilection pour n'importe quelle région des poumons, contrairement aux infiltrats dans la pneumonie éosinophile chronique. (Fig.11)



**Figure 11** : Image d'infiltrats pulmonaires bilatéraux éosinophiles

Biopsies des infiltrats dans HES montrent l'accumulation des éosinophiles dans le parenchyme et parfois infiltration et la formation de petites artères pulmonaires. Ces infiltrats peuvent s'améliorer ou non avec l'administration de prednisone. Fibrose pulmonaire peut se développer au fil du temps, en particulier chez les personnes atteintes de fibrose cardiaque. Le lavage bronchoalvéolaire peut récupérer un grand nombre d'éosinophiles en HES, mais cela ne distingue pas HES des autres pneumonies éosinophiles qui peuvent également produire un grand nombre d'éosinophiles dans le liquide du lavage.

## **2.5. Manifestations oculaires :**

Les symptômes oculaires, le plus souvent flous, peuvent être observés chez les patients atteints de SSE.

Même chez ceux qui n'ont pas de symptômes visuels, l'angiographie par fluorescéine a démontré que plus de 50% des patients atteints de SST présentaient des anomalies choroïdiennes, y compris des anomalies de remplissage inégal et retardé et aussi les anomalies vaisseaux rétiniens. Bien que l'artérite rétinienne puisse se développer avec HES, la plupart des anomalies oculaires sont présumées être causées par une microembolie ou par une thrombose locale. Le syndrome d'Adie (La pupille tonique d'Adie) et la kérato-conjonctivite sicca et l'épisclérite, qui se sont améliorés avec un traitement systémique de prednisonne et qui a efficacement supprimé éosinophilie, ont été enregistrés avec HES.

## **2.6. Manifestations rhumatologiques :**

Arthralgies et un grand épanchement articulaire peuvent survenir avec le syndrome hyperéosinophilique. La polyarthrite rhumatoïde chronique ou la polyarthrite non érosive impliquant de grosses articulations et causant une éosinophilie du liquide synovial ont été notées.

Les patients atteints d'HES peuvent présenter un phénomène de Raynaud induit par le froid et peut développer une nécrose des doigts ou des orteils. Nous avons vu trois patients atteints de nécrose, dont l'un était infectée par le VIH. Bien que les myalgies soient fréquentes, l'HES avec une myosite focale ou une polymyosite n'est que rare.

## **2.7. Atteinte du système digestif :**

L'implication du tractus gastro-intestinal peut accompagner l'HES, et 20% des patients peuvent avoir une diarrhée à un certain moment.

Une gastrite, une entérocolite ou une colite éosinophile peuvent être présentes. Pancréatite et la cholangite sclérosante surviennent rarement. L'atteinte hépatique comprend l'hépatite active chronique et le syndrome de Budd-Chiari dû à une obstruction des veines hépatiques.

## **2.8. Manifestations immunologiques :**

Les anomalies immunologiques associées suggèrent l'hétérogénéité de HES. Niveaux d'Ig sériques testés en 21 patients HES du NIH ont trouvé une augmentation des IgG, des IgA et des IgM chez seulement 3, 1 et 7 patients, respectivement." En revanche, 38 % des patients avaient des taux d'IgE extrêmement élevés." Le sous-groupe avec une augmentation de l'IgE n'a pas besoin de traitement ou a très bien répondu à la prednisone, donc les niveaux améliorés d'IgE sont un bon pronostic et suggèrent l'existence d'un sous-groupe distinct de HES.

## B. Diagnostic étiologique :

Le diagnostic du SHE idiopathique est un diagnostic d'exclusion. On ne peut conclure au diagnostic d'un syndrome hyperéosinophilique idiopathique qu'après élimination de toutes les étiologies possibles causant l'éosinophilie (Fig. ci-dessous). (113)

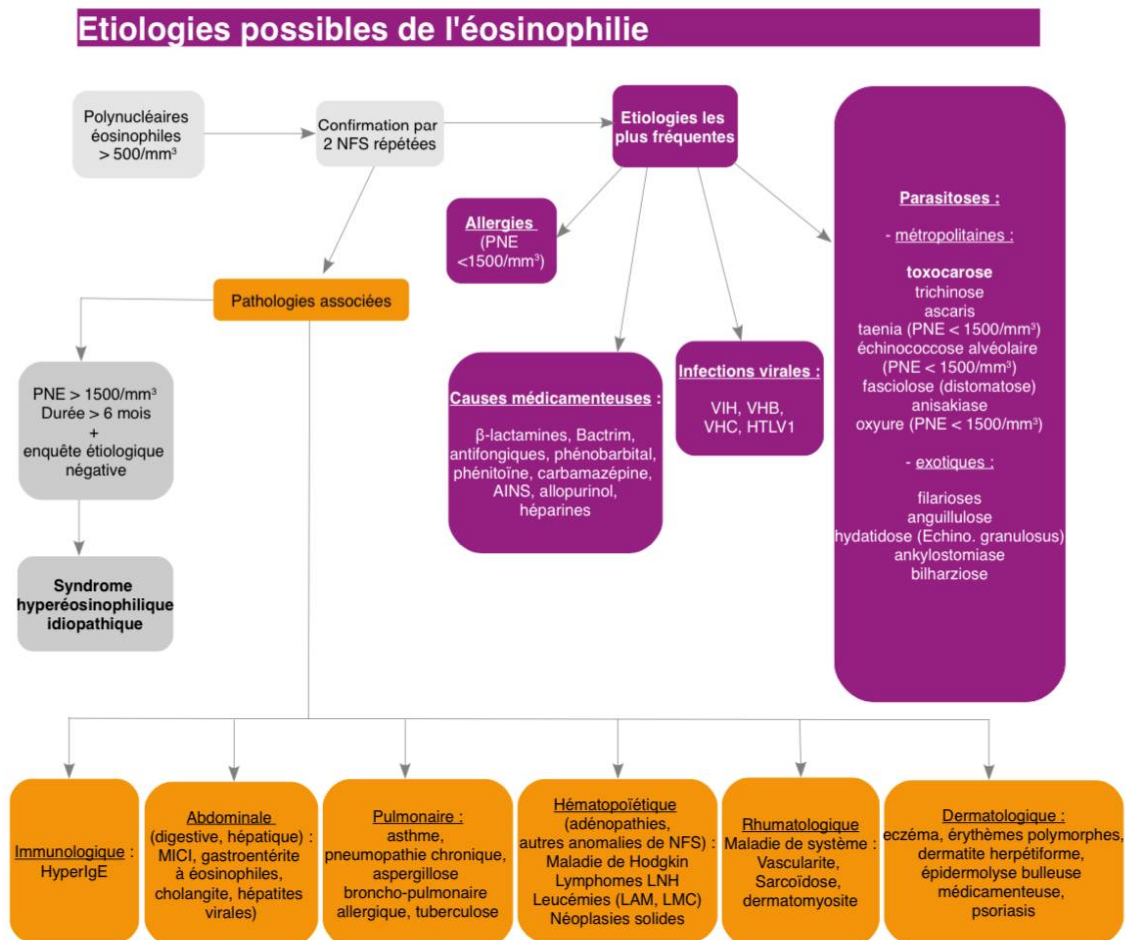
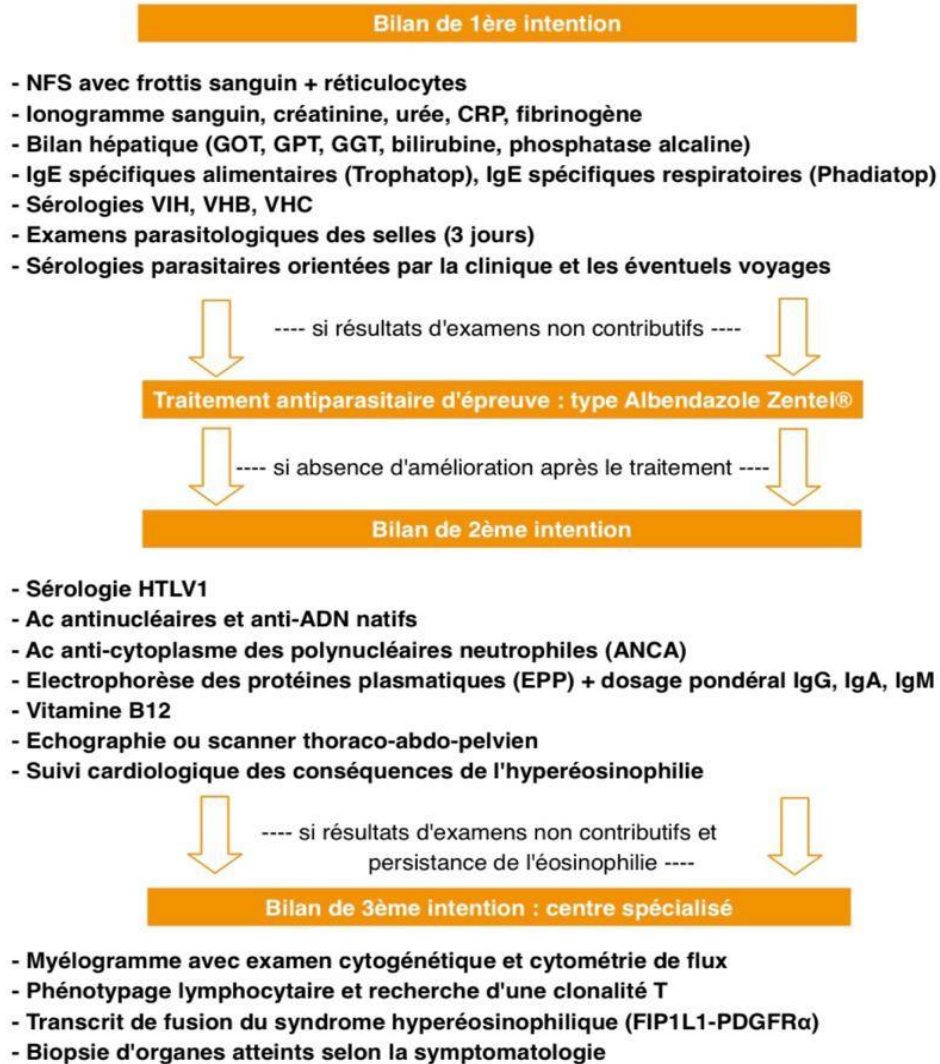


Figure 12 : Diagnostic étiologique de l'éosinophilie (114)

## C. Diagnostic Positif :

### Conduite à tenir devant une éosinophilie confirmée



**Figure 13 :** Conduite à tenir devant une éosinophilie (114)

Dans le cadre d'une éosinophilie confirmée (115) et au terme de l'interrogatoire et d'un examen clinique complet, et surtout la totalité des examens paracliniques (Fig.12). Le contexte clinico-biologique n'apporte pas de diagnostic évident, mais il y a des signes d'appels cliniques et/ou biologiques :

les explorations seront orientées en fonction du type de manifestations, et devront également rechercher des complications viscérales asymptomatiques, notamment cardiaque.

Ainsi pour confirmer le diagnostic d'un syndrome hyperéosinophilique idiopathique, il faudrait effectuer une série d'examens devant toute suspicion de SHE:

• Examens systématiques :

- hémogramme
- vitesse de sédimentation, protéine C réactive
- bilan hydro-électrolytique, bilan hépatique et rénal, phosphocalcique
- dosage des IgE totales
- électrophorèse des protéines sériques, immuno-électrophorèse
- étude des sous-populations lymphocytaires, sérologie HIV
- dosages de la vitamine B12, des folates, des transcobalamines I et III
- amylasémie, lipasémie
- CPK, LDH, aldolases
- dosage du complément et des complexes immuns circulants
- recherche d'anticorps antinucléaires, de Cryo globulines
- protéinurie des 24 heures
- débit-minute, examen coprologique et parasitologique des selles
- myélogramme, biopsie ostéo-médullaire, caryotype
- étude du réarrangement des chaînes bêta et gamma du TCR
- ECG, radiographie pulmonaire, échographie cardiaque, échographie abdominale
- examen ophtalmologique, plus ou moins angiographie rétinienne
- +/- dosage de IJECF, de l'IL 5, du CO 25 soluble
- +/-étude de la densité des éosinophiles

•Examens en fonction de la clinique :

- exploration cardiaque hémodynamique et angiographique
- tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne, tomodensitométrie cérébrale ou IRM, électroencéphalogramme, électromyogramme, biopsie musculaire
- fibroscopie œsogastroduodénale avec biopsies, transit du grêle, coloscopie - EFR, fibroscopie bronchique, plus ou moins lavage broncho-alvéolaire
- biopsie cutanée (MO +/- IF directe, ME) et immuno- marquages, biopsie ganglionnaire, biopsie rénale, hépatique

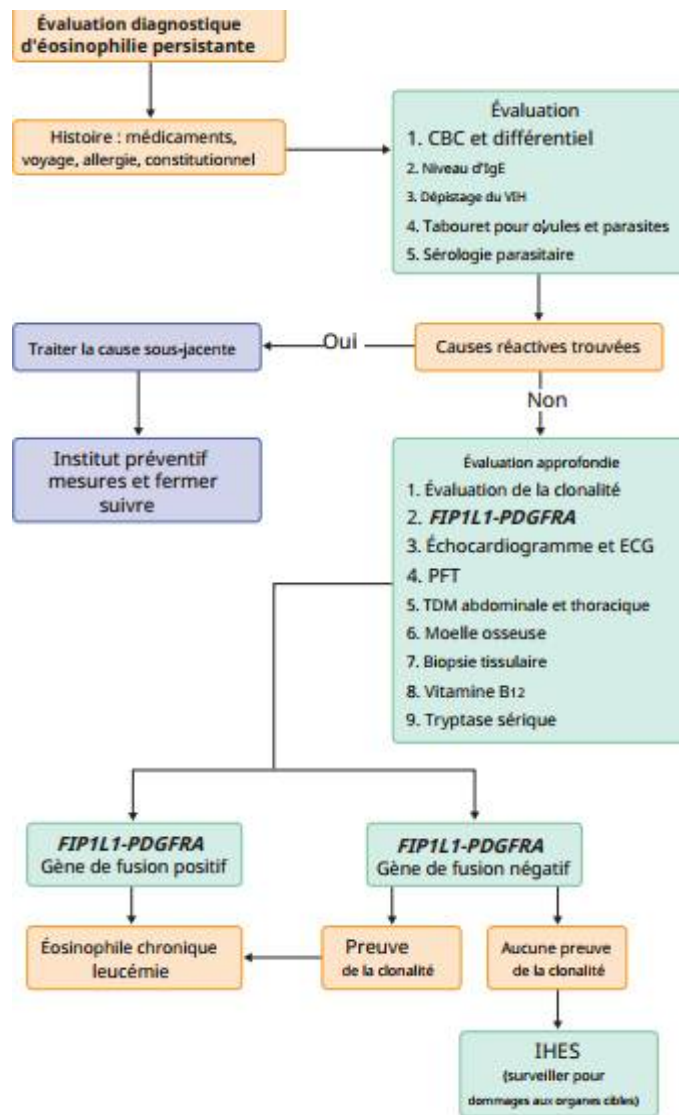
Au total, il n'existe aucun examen déterminant ou pathognomonique du SHEI.

Un diagnostic ne pourrait être confirmé après avoir éliminé toutes les causes possibles d'une éventuelle éosinophilie, en effet c'est un diagnostic d'exclusion. Le diagnostic positif repose également sur les critères diagnostiques (tableau 11).

Tableau 11 : Critères diagnostiques : (78)

|  |
|--|
| <b>Éosinophilie (nombre d'éosinophiles <math>\geq 1,5 \times 10^9/L</math>) et associée à des lésions tissulaires</b>  |
| <b>Critères de l'OMS pour : BCR-ABL1-positif leucémie myéloïde chronique - polyglobulie essentielle- thrombocytemie essentielle- myélofibrose primitive- leucémie neutrophile chronique- leucémie myélomonocytaire chronique et BCR-ABL1- / les leucémies myéloïdes chroniques atypiques négatives ne sont pas rencontrées</b>                         |
| <b>Pas de réarrangement de PDGFRA, PDGFRB ou alors FGFR1, et non PCM1-JAK2, ETV6-JAK2, ou alors Fusion BCR-JAK2</b>  |
| <b>Les cellules blastiques constituent &lt;2% des cellules dans le sang périphérique et &lt;5% dans BM</b>   |
| <b>Il n'y a pas d'anomalie cytogénétique clonale ou génétique moléculaire**</b>  |
| <b>Éliminer la variante lymphocytaire HES (*population de cellules T aberrantes immuno---phénotypiquement productrices de cytokines ou cellules de typeTh2)</b>  |
| <b>❖ En l'absence de lésions tissulaires, le terme préféré est hyperéosinophilie idiopathique.</b>   |
| <b>❖ Étant donné que certaines anomalies moléculaires génériques clonales (p. TET2, ASXL1, et DNMT3A) peut survenir chez une minorité de personnes âgées en l'absence de toute anomalie hématologique apparente, elle nécessite l'interprétation des résultats de mutation chez une personne âgée sous l'angle clinique et contexte morphologique.</b> |
| <b>❖ HES, syndrome hyperéosinophile ; BM, moelle osseuse</b>   |

Après un bilan complet et approfondi qui exclut l'éosinophilie réactive incluant les examens de première et deuxième intention, le défi reste d'identifier le syndrome hyperéosinophilique inexpliqué ou dont la cause est indéterminée. Ce dernier est appelé HES idiopathique, défini comme un HE persistant ( $\geq 6$  mois) et des lésions tissulaires/ organiques sans cause connue (tableau 5). Des lésions organiques dues aux éosinophiles libérant des cytokines ou des enzymes peuvent survenir. Le HES idiopathique (116) est un diagnostic d'exclusion qui nécessite l'exclusion de l'HE réactive ainsi que d'autres entités génétiques moléculaires ou cliniques bien définies. (Fig.14 )



**Figure 14 :** Évaluation diagnostique de l'éosinophilie persistante. (116)

CBC = NFS ; CT = tomodensitométrie =TDM ; ECG = électrocardiogramme ; IgE = immunoglobuline E ; IHES syndrome hyperéosinophile idiopathique; VIH = virus de l'immunodéficience humaine ; PDGFRA= récepteur de facteur de croissance dérivé des plaquettes ; PFT = tests de la fonction pulmonaire.

#### **IV. Traitement :**

Les patients atteints d'un HES idiopathique doivent être traités en premier lieu par des corticoïdes. Les patients nécessitant un traitement d'urgence pour une éosinophilie sévère ou mettant en jeu le pronostic vital, doivent recevoir des corticoïdes à forte dose. Gestion des HES idiopathiques Les patients recevant des corticostéroïdes, chez qui il existe un risque d'infection, doivent recevoir de l'ivermectine en concomitance pour prévenir la surinfection potentiellement fatale. Les patients atteints de SHE idiopathique qui ne répondent pas de manière adéquate aux corticostéroïdes, qui nécessitent une corticothérapie prolongée ou qui sont intolérants aux corticostéroïdes doivent être envisagés pour un essai court (4 à 6 semaines) d'imatinib, d'agents immunomodulateurs (interféron alpha, ciclosporine ou azathioprine), un traitement myélosuppresseurs (hydroxycarbamide), ou un traitement par anticorps monoclonal par mépolizumab (anti-interleukine 5).

L'alemtuzumab, un anticorps monoclonal anti-CD-52, peut être une alternative. Il est intéressant en raison de l'expression de CD52 sur PNE. Doit être envisagé chez les patients atteints d'un SHE idiopathique sévère ne répondant pas aux autres traitements, et peut être utile chez les patients avec un dysfonctionnement cardiaque et cérébral idiopathique associé à un HES.

Le traitement de l'EHS a longtemps reposé sur les corticostéroïdes, bien que le mécanisme de leur action anti-éosinophile est mal compris.

Habituellement, la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour est recommandée, selon la gravité clinique.

L'hydroxyurée et l'interféron- $\alpha$  INF sont utilisés en cas d'insuffisance corticoïde ou de rétention corticoïde. Combinaison d'offre initiale

De nombreux autres immunosuppresseurs sont également évoqués dans les SHE : étoposide, vincristine, cyclophosphamide.

Enfin, la greffe allogénique de moelle osseuse est devenue le sujet de publications SHE réfractaire. Cet arsenal thérapeutique a été considérablement modifié, permettant le développement de thérapies ciblées, principalement les inhibiteurs de tyrosine kinases et les anticorps monoclonaux anti-IL-5.

### **1. Corticothérapie :**

L'utilisation de la corticothérapie générale en première intention fait l'objet d'un consensus. Pour les patients ne montrant pas de signes d'atteinte viscérale, l'administration de la prednisone (0,5 à 1 mg/kg/jour) pendant une courte période serait utile pour vérifier la sensibilité l'éosinophilie aux corticoïdes. Ceci peut fournir des informations pertinentes avant de juger si la prednisone utilisée serait efficace lors d'une atteinte viscérale nécessitant un traitement. De plus c'est un élément de pronostic important puisque les sujets cortico-sensibles ont un meilleur pronostic que ceux dont l'hyperéosinophilie n'est pas influencée par les corticoïdes.(117 ,118) La dose initiale varie de 0,5 à 1 mg/kg/jour ou 60 mg/jour puis relais par un traitement alternatif tous les deux jours après une à deux semaines. Puis la corticothérapie est progressivement réduite à la dose minimale efficace (119, 120). Si l'éosinophilie sanguine n'est pas supprimée par la prednisone à fortes doses, il n'y a aucune raison de poursuivre ce traitement, bien que certains patients puissent présenter des lésions viscérales (en particulier infiltration pulmonaire) répondant à la corticothérapie, mais inefficace pour réduire le niveau d'éosinophiles dans le sang.

Le mécanisme d'action des corticostéroïdes dans la réduction de l'éosinophilie circulante, survenant généralement dans les 4 heures, est mal élucidé (diminution de l'éosinophilopoïèse, effet pro-apoptotique, diminution de synthèse de cytokines Th2 dont l'IL-5), bien que cela ne puisse expliquer la rapidité avec laquelle le nombre d'éosinophiles peut être réduit chez les sujets présentant un SHE.

Le mécanisme de la résistance aux corticostéroïdes n'a pas encore été élucidé, bien que l'absence de récepteurs aux glucocorticoïdes généralement détectables à la surface des éosinophiles ont été rapportés dans des cas d'SHE (121). Cette résistance aux corticostéroïdes peut apparaître après la réaction initiale "favorable" et dans ce cas marquer un tournant dans l'évolution de la maladie (Évoluer vers le syndrome myéloprolifératif).

## **2. Les immunosuppresseurs :**

### **2.1. L'hydroxyurée ou hydroxycarbamide :**

C'est un antimétabolite qui inhibe la synthèse de l'ADN et agit sur la moelle osseuse en inhibant rapidement et de manière réversible la production de granulocytes (granulopoïèse), puis en inhibant la production de plaquettes (la thrombocytopoïèse), et enfin production de globules rouges (l'érythropoïèse). Il est utilisé pour une dose quotidienne de 1 à 2 grammes vise à réduire le nombre de globules blancs à moins de 10 000/mm<sup>3</sup>.

L'hydroxyurée agit après un délai de 7 à 14 jours, ce qui reflète la production d'éosinophiles et le renouvellement des éosinophiles du patient. Une anémie nécessitant la transfusion de culots globulaires, avec la thrombopénie constitue les complications classiques de ce traitement dont les doses devront peut-être être réduites ou arrêt du traitement.

En raison des fluctuations du niveau d'éosinophiles produits dans SHE et les complications hématologiques dose-dépendantes ou spécifiques, une surveillance régulière de la formule sanguine (une fois par semaine pendant le traitement e Pendant le traitement d'entretien une fois par mois) est nécessaire pour ajuster la dose et surveiller l'hématocrite, la créatinine, uricémie, urine et volume d'urine, en particulier chez les sujets atteints d'insuffisance rénale.

On estime qu'environ 2/3 des SHE sont résistants à la corticothérapie, et pour le tiers restant, l'hydroxyurée a échoué. L'utilisation de l'interféron alpha en monothérapie ayant donné des résultats mitigés (122). L'association de ces deux traitements a permis l'emploi de posologies modérées, garantissant une excellente tolérance au niveau des plans clinique et hématologique.

## **2.2. Interféron alpha recombinant :**

Les propriétés immunomodulatrices, antiprolifératives et antivirales des interférons ont conduit à leur utilisation dans un certain nombre d'affections dermatologiques. L'interféron- $\alpha$  a été utilisé pour essayer de diminuer l'éosinophilie circulante des patients, après que son action *in vitro* sur les précurseurs de la lignée granulocytes-macrophages ait été démontrée. Zielinski et Lawrence (123) ont été les premiers à tenter ce traitement chez des patients ayant un SHE réfractaire au traitement par prednisone et hydroxyurée. Depuis, l'interféron- $\alpha$  est rapporté régulièrement dans des observations de SHE, utilisé seul ou en association. (124) Il est utilisé à dose progressivement croissante de l'ordre de 7 à 14 MUI/semaine, le plus souvent en association aux corticoïdes. Il peut induire une rémission hématologique dans les m-SHE, plus rarement cytogénétique (125). Il a un effet anti-apoptotique *in vitro* sur les clones cellulaires T et serait donc délétère en théorie dans les l-SHE. (126, 127,128).

Cependant, des échecs ou des réponses partielles ont été observés, d'où le besoin de combiner avec l'hydroxyurée.

Les effets directs de l'interféron- $\alpha$  sur les éosinophiles comprennent :

- Inhibition de la chimiotaxie
- Réduction de la production de peroxyde d'hydrogène et la peroxydase répondant aux stimuli.

Effets indirects sur le système de régulation des facteurs de croissance, affectant la prolifération des éosinophiles peut également jouer un rôle important. (124)

Les éosinophiles ont des récepteurs d'interféron alpha, qui stimulés permettent l'inhibition de la libération de médiateurs tels que l'expression ECP, EON et IL5. (129) Il est également suggéré que l'interféron alpha pourrait directement favoriser l'apoptose des PNE.

### **2.3. Autres immunosuppresseurs :**

- Les chimiothérapies classiques (vincristine, chlorambucil, cyclophosphamide, étoposide) et la ciclosporine utilisées dans les formes réfractaires. (125, 130)
- Un analogue des nucléotides : La 2-chlorodeoxyadénosine (Cladribine®) est; efficace dans le cadre des pathologies lymphoïdes (leucémie à tricholeucocytes, lymphomes T épidermotropes), justifiant son utilisation dans les l-SHE réfractaires. (131)
- Greffe de moëlle allogénique est un traitement d'exception, indiquée en cas de transformation aiguë ou de formes graves réfractaires. (132)

### 3. Les nouvelles thérapeutiques :

#### 3.1. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK)

- **Imatinib mésylate (IM) :**

C'est le premier inhibiteur spécifique d'une protéine à activité tyrosine

Kinase. Il s'est avéré efficace contre la LMC en inhibant la protéine tyrosine kinase Bcr-Abl. Il peut également inhiber d'autres protéines tyrosine kinases y compris PDGFR et c-kit. Son mode d'action est basé sur une inhibition compétitive et spécifique site de liaison de l'adénosine triphosphate sur le domaine catalytique une protéine à activité tyrosine kinase.(133)

Il s'agit de traiter m-SHE avec le transcrite de fusion FIP1L1-PDGFR (134, 135).Il provoque une chute rapide du taux d'éosinophiles, pour la peau, le système digestion et poumon. Il ne semble pas améliorer les symptômes cardiaques.

Les réponses hématologiques et moléculaires sont généralement obtenues en moins de 15 jours à faible dose de 100 mg/jour. (136 , 137)

Cette dose est de près d'un quart de celle utilisée dans la LMC, expliqué par la concentration inhibitrice de l'IM sur F/P très inférieure à celle sur BCR-ABL. Une augmentation jusqu'à 400 mg/j est parfois nécessaire.

Généralement, les effets indésirables sont modérés et dose-dépendants : œdèmes, myalgies, neutropénie, et plus exceptionnellement, des poussées d'insuffisance cardiaque. (138)

La possibilité de myocardite aiguë, à l'induction d'un traitement par imatinib, a été notée, causée probablement par dégranulation des PNE, (138) ce qui incite à une surveillance hospitalière ou à une corticothérapie préalable dans le cas d'un patient ayant un retentissement cardiaque connu du SHE.

La réversibilité des lésions viscérales (telle que la fibrose endomyocardique (139) et la myélofibrose (140)) semble possible sous imatinib.

### **3.2. Les anticorps monoclonaux anti-IL 5 (mépouzumab) (141 ,142 ):**

L'IL-5 apparaît comme une cible thérapeutique privilégiée dans les SHE : son action est exclusivement ciblée sur le PNE (seule cellule, avec les basophiles, à exprimer la sous-unité  $\alpha$  du récepteur à l'IL-5). Elle exerce son action dès les stades les plus précoces de la différenciation jusqu'à la survie du PNE. De plus, sa production en excès a été clairement mise en évidence dans les variants lymphoïdes de SHE.

Deux anticorps monoclonaux humanisés anti-IL-5, utilisés par voie intraveineuse, ont été récemment développés : le reslizumab, IgG4 kappa de rat et le mépouzumab, IgG1 kappa murine, neutralisent l'IL-5 circulante, empêchant ainsi sa liaison avec son récepteur à la surface du PNE.

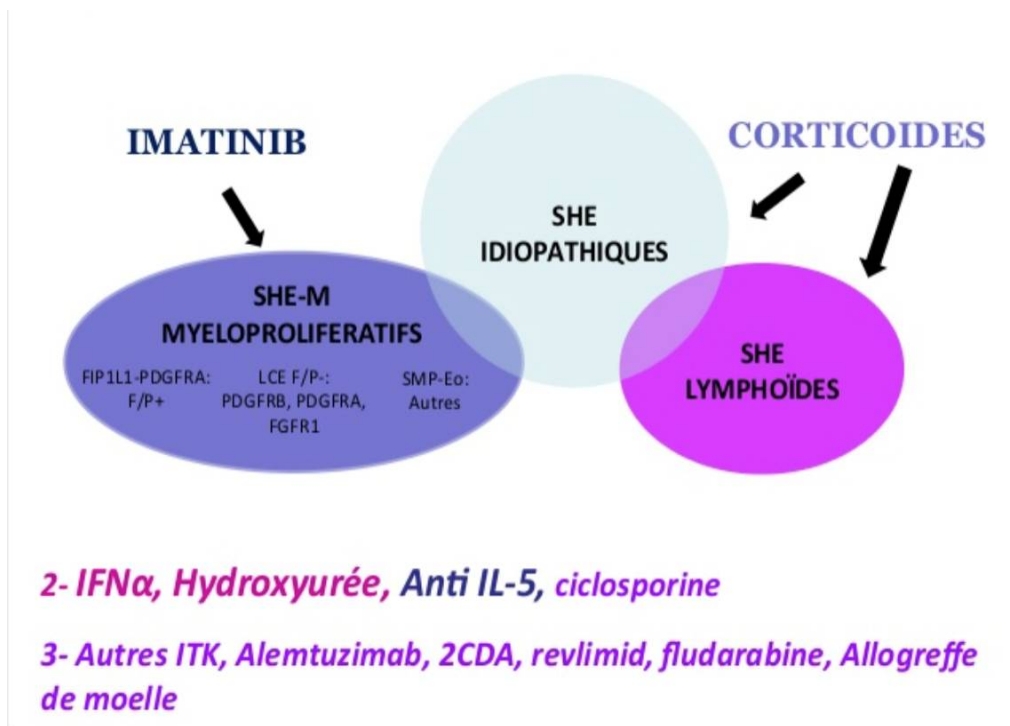
Les premières études menées avec ces deux molécules dans l'asthme n'ont pas mis en évidence d'amélioration de l'hyperréactivité, mais en revanche une nette diminution de l'HE sanguine et parfois tissulaire. (143) Dans ces études, ainsi que dans celles réalisées dans l'asthme ou la dermatite atopique, la tolérance du produit apparaît bonne, notamment sans risque, établi à ce jour, d'immunodépression.

En 2010, dans une étude rétrospective française portant sur 14 patients atteints de SHE cortico-dépendant traités par mépouzumab. Il s'agit de 11 cas de SHE idiopathique. L'efficacité de mépouzumab était majeure avec un sevrage cortisonique dans 50% des cas sans rechute clinique. La dose quotidienne moyenne des corticoïdes a été réduite de 88%. L'intervalle entre 2 perfusions

était extrêmement variable d'un patient à l'autre allant de 6 semaines à 8 mois. La tolérance était excellente sans aucun événement allergique ni augmentation de la fréquence des infections. Des arthralgies/arthrites ont été rapporté chez 2 patients évoquant un effet secondaire du mépolizumab et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.

Ce traitement, à l'instar de la plupart des biothérapies, semble avoir un effet purement suspensif (réapparition de l'hyperéosinophilie à l'arrêt du traitement), mais sa longue demi-vie offre la possibilité d'un espacement important des perfusions. (144)

## V. Indications et Suivi



**Figure 15 :** Traitement des Syndromes Hyperéosinophiliques

Classiquement, les hyperéosinophilies inexplicées ne sont pas traitées par corticoïdes en premier, mais par un traitement anti-parasitaire d'épreuve administré systématiquement. Le bilan cardiologique initial incluant un examen clinique, ECG, troponine, NT-pro BNP, ETT et IRM cardiaque doit être complet à la recherche d'une atteinte asymptomatique justifiant un traitement et/ou une surveillance adaptée. En cas de persistance de l'hyperéosinophilie, la fréquence des atteintes cardiaques survenant au cours de l'évolution de la maladie justifie de réaliser un bilan systématique annuel incluant aussi un examen clinique, ECG, troponine, NT-pro BNP, ETT, et IRM au moindre doute. Le patient est informé des principaux signes cardiaques, digestifs, dermatologiques ..., qui doivent l'amener à consulter.

Le traitement des SHE doit se faire de façon graduée, selon la gravité du tableau clinique, et tenir compte du risque de cortico-dépendance de l'éosinophilie sanguine : le traitement doit donc être adapté sur les symptômes, et non sur le taux d'éosinophiles, sauf si le celui-ci se rapproche du taux d'éosinophiles constaté au moment des symptômes qui ont justifié la corticothérapie.

Les traitements de première intention peuvent être :

- Les antihistaminiques à visée symptomatique
- Les dermocorticoïdes, corticoïdes topiques pour les atteintes digestives
- La corticothérapie en cures courtes, par exemple 0.4-1 mg/kg en cas de manifestations épisodiques non graves.

- La corticothérapie au long court, 0.5 à 1 mg/kg en traitement d'attaque en cas de manifestations graves et/ou chroniques invalidantes.

La prescription d'imatinib ne doit surtout pas être systématique et elle n'apparaît pas indiquée dans les SHE-L ou les SHE idiopathiques en première intention. En cas d'échec, l'hydroxyurée et/ou l'interféron- $\alpha$  peuvent être proposés (122) . Les traitements d'épargne cortisonique peuvent être l'interféron alpha pegylé, la ciclosporine, l'hydroxyurée. En Revanche, le cyclophosphamide, le méthotrexate ou l'azathioprine semblent être inefficaces.



# *Conclusion*



Il est clair aujourd'hui que les syndromes hyperéosinophiliques est une entité hétérogène d'affections d'étiopathogénie diverse mais il demeure un cadre nosologique complexe, défini par des critères bien précis, dont certains sont discutables.

Une meilleure compréhension de ces mécanismes pathogènes a permis d'élucider davantage les phénotypes cliniques du SHE. Par conséquent, la recherche en cytométrie de flux dans le phénotype instable des lymphocytes T ou même la lignée T, la cytogénétique conventionnelle, à la recherche d'une copie de la fusion FIP1L1 - test pour les tryptases est un élément essentiel de l'enquête de causalité d'un SHE.

Cependant, 50 % des SHE encore considérées comme idiopathiques restent dans un cadre prévisionnel de plus en plus limité par les études de cohorte et les avancées de la biologie moléculaire.

Il est évident que les avancées diagnostiques et thérapeutiques ont significativement amélioré le pronostic, notamment avec l'apport de l'imatinib dans les formes myéloïdes, qui est considéré comme la voie la plus sévère d'un anticorps monoclonal anti-IL 5, dont les études récentes montrent un intérêt pour les syndromes idiopathiques.

Cependant, SHE reste une maladie chronique, potentiellement grave, la prise en charge est parfois difficile. Le diagnostic d'HES repose sur l'exclusion des causes secondaires probables d'éosinophilie et l'évaluation des lésions des organes cibles. Elle pose fréquemment un défi diagnostique en raison d'un large éventail d'étiologies de l'éosinophilie telles que les infections, les parasites, les tumeurs malignes, les vascularites et d'autres troubles présentant des profils cliniques et biochimiques similaires. Le bilan diagnostique pour l'évaluation des

lésions des organes cibles comprend les enzymes hépatiques, créatine kinase, troponines, tests de la fonction rénale, ECG, échocardiographie, tests de la fonction pulmonaire, tomodensitométrie, BMB avec cytogénétique et hybridation in situ en fluorescence, IRM du cerveau et biopsie cutanée. Si l'état clinique du patient est critique, bilan diagnostique peut être différé au profit d'un traitement empirique



# *Résumés*



## Résumé

Titre : Le syndrome hypereosinophilique idiopathique : de la physiopathologie au traitement

Auteur : Rania Alaalmaoui

Mots-clés : l'hypereosinophilie , le syndrome hypereosinophilique, syndrome hypereosinophilique idiopathique , corticothérapie

Le syndrome hyperéosinophilique est un groupe hétérogène de pathologies et de situations dans lesquelles l'éosinophilie est prolongée et pas toujours expliquée. Cependant , ce travail a pour objectifs de définir le syndrome hypereosinophilique idiopathique , de la physiopathologie au traitement.

En effet ,le syndrome hyperéosinophilique idiopathique se définit par une hyperéosinophilie sanguine périphérique supérieure à 1,5 G/l, évoluant depuis au moins 6 mois, et associé à des atteintes viscérales. Il ne peut être retenu qu'après avoir soigneusement éliminé les autres étiologies fréquentes ou plus rares d'hyperéosinophilie, et il doit rester un diagnostic d'exclusion.

Les lésions viscérales associées au syndrome hyperéosinophilique idiopathique sont nombreuses, et non spécifiques. Parmi celles-ci, les atteintes neurologiques, digestives, dermatologiques et cardiaques sont les plus souvent décrites.

Initialement, les hyperéosinophilies inexplicées ne sont pas traitées par corticoïdes, mais un traitement anti-parasitaire d'épreuve administré systématiquement. Une évaluation cardiovasculaire initiale doit être complétée pour rechercher une détérioration asymptomatique pour justifier un traitement adapté de façon gradué , notamment une corticothérapie et/ou un suivi adapté.

## **Abstract**

Title: The Idiopathic hypereosinophilic syndrome: from pathophysiology to treatment

Author: Rania Alaalmaoui

Key words: hypereosinophilia, hypereosinophilic syndrome, idiopathic hypereosinophilic syndrome, corticosteroid therapy

Hypereosinophilic syndrome is a heterogeneous group of pathologies and situations in which eosinophilia is prolonged and not always explained. However, the objectives of this work are to define idiopathic hypereosinophilic syndrome, from pathophysiology to treatment.

In fact, idiopathic hypereosinophilic syndrome is defined by peripheral blood hypereosinophilia greater than 1.5 G / l, evolving for at least 6 months, and associated with visceral damage. It can only be retained after having carefully ruled out the other frequent or rarer etiologies of eosinophilia, and it must remain a diagnosis of exclusion.

The visceral lesions associated with idiopathic hypereosinophilic syndrome are numerous and non-specific. Among these, neurological, digestive, dermatological and cardiac disorders are the most often described.

Initially, unexplained hypereosinophilia are not treated with corticosteroids, but a test anti-parasitic treatment administered systematically. An initial cardiovascular evaluation must be completed to look for asymptomatic deterioration to justify an adapted treatment in a graduated manner, in particular corticosteroid therapy and / or adapted follow-up.

## ملخص

العنوان: متلازمة فرط اليوزينيّات مجهولة السبب: من الفيزيولوجيا المرضية إلى العلاج

تأليف: رانية العلاموي

الكلمات المفتاحية: فرط اليوزينيّات ، متلازمة فرط اليوزينيّات ، متلازمة فرط اليوزينيّات مجهولة السبب, العلاج بالكورتيكوستيرويد

متلازمة فرط اليوزينيّات هي مجموعة غير متجانسة من الحالات والمواقف التي تطول فيها فرط اليوزينيّات ولا يتم شرحها دائماً. ومع ذلك ، يهدف هذا العمل إلى تحديد متلازمة فرط اليوزينيّات مجهول السبب ، من الفيزيولوجيا المرضية إلى العلاج.

في الواقع ، يتم تعريف متلازمة فرط اليوزينيّات مجهولة السبب عن طريق فرط اليوزينيّات في الدم المحيطي أكبر من 1.5 جم / لتر ، وتتنور لمدة 6 أشهر على الأقل ، وترتبط بالضرر الحشوي. لا يمكن الاحتفاظ بها إلا بعد استبعاد مسببات فرط الحمضات الأخرى المتكررة أو النادرة بعناية ، ويجب أن تظل تشخيصاً للإقصاء.

الآفات الحشوية المرتبطة بمتلازمة فرط اليوزينيّات عديدة وغير محددة. من بين هذه الاضطرابات العصبية والجهاز الهضمي والجلد والقلب هي الأكثر وصفاً.

في البداية ، لا يتم علاج فرط اليوزينيّات غير المبرر بالكورتيكوستيرويدات ، ولكن اختبار علاج مضاد للطفيليات يتم إدارته بشكل منهجي. يجب إكمال التقييم الأولي للقلب والأوعية الدموية للبحث عن التدهور بدون أعراض لتبرير العلاج المتدرج عن طريق العلاج بالكورتيكوستيرويد و / أو المتابعة المناسبة.



# ***Bibliographie***



- [1]. The early history of the Eosinophil , by A.barry Kay , (2013) , doi : 10.1111/cea.12480
- [2]. KHALDOYANIDI S, SIKORA L, BROIDE DH , ROTHENBERG ME SRIRAMARAO P : constitutive overexpression of IL-5 induces extramedullary hematopoiesis in the spleen. BLOOD ,2003 , 101(3) : 863-868
- [3]. GIEMBYCZ MA LINDSAY MA : pharmacology of the eosinophil.Pharmacol Rev. , 1999 , 51(2) : 213-340
- [4]. 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.
- [5]. Willebrand R, Voehringer D. Regulation of eosinophil development and survival: Curr Opin Hematol. 2017;24(1):9-15.
- [6]. 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.
- [7]. 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.
- [8]. 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.
- [9]. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. Annu Rev Immunol. 2006;24

- [10]. J.-E. Kahna,b,\*, F. Ackermann, L. Prin et al., L'éosinophile : de la physiologie à la démarche diagnostique, Rev des Maladies Respir Actualités (2011) 3, 102-107.
- [11]. Staumont-Sallé D. LF, Capron M., Delaporte E. Peau et éosinophilie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-705- A-10, 2007.
- [12]. Decot V, Capron M : [Eosinophils : structure and functions]. Presse Med 2006 ; 35 : 113-24.
- [13]. Kay AB. The early history of the eosinophil. Clin Exp Allergy. 2015;45(3):575-82.
- [14]. Steiger A. , Granulocytes éosinophiles , MQZH 2010-2
- [15]. James Lee Helene Rosenberg. Eosinophil in Health and Disease. Elsevier; 2013.
- [16]. Paige Lacy, Darryl J. Adamko, Redwan Moqbel. The Human Eosinophil in Wintrobe's Clinical Hematology, Thirteenth Edition. p. 160
- [17]. Frigas E, Loegering DA, Gleich GJ. Cytotoxic effects of the guinea pig eosinophil major basic protein on tracheal epithelium. Lab Invest J Tech Methods Pathol. ;42(1):35-43
- [18]. Gleich GJ, Adolphson CR. The eosinophilic leukocyte: structure and function. Adv Immunol. ;39:177-253.
- [19]. Melo RCN, Weller PF. Dégranulation fragmentaire chez les éosinophiles humains: un mécanisme de sécrétion distinct sous-tendant les réponses inflammatoires. Histol Histopathol 2010; 25: 1341 e 54.

- [20]. Dvorak AM, Weller PF. Analyse ultrastructurale des éosinophiles humains. Dans: Marone G, rédacteur. Eosinophiles humains: aspects biologiques et chimiques. Bâle: Karger; 2000. p. 1 e 28.
- [21]. Rothenberg ME, Hogan SP. L'éosinophile. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 147 e 74.
- [22]. Tanaka H, Komai M, Nagao K, Ishizaki M, Kajiwara D, Takatsu K, et al. Rôle de l'interleukine-5 et des éosinophiles dans le remodelage des voies respiratoires induit par les allergènes chez la souris. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31: 62 e 8.
- [23]. Busse WW, Katial R, Gossage D, Sari S, Wang B, Kolbeck R, et al. Profil de sécurité, pharmacocinétique et activité biologique du MEDI-563, un anticorps anti-récepteur alpha de l'IL-5, dans une étude de phase I sur des sujets souffrant d'asthme léger. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1237 e 44. e2. Hogan
- [24]. SP, Rosenberg HF, Moqbel R, Phipps S, Foster PS, Lacy P, et al. Éosinophiles: propriétés biologiques et rôle dans la santé et la maladie. *Clin Exp Allergie* 2008; 38: 709 e 50.
- [25]. Neves JS, Perez SA, Spencer LA, Melo RC, Reynolds L, Ghiran I, et al. Les granules d'éosinophiles fonctionnent de manière extracellulaire comme récepteur organites sécrétoires médiés. *Proc Natl Acad Sci États-Unis* 2008; 105: 18478 e 83.
- [26]. Cheung PF, Wong CK, Lam CW. Mécanismes moléculaires de la libération de cytokines et de chimiokines par les éosinophiles activés par IL-17A, IL-17F et IL-23: implication pour l'inflammation allergique médiée par les lymphocytes Th17. *J Immunol* 2008; 180: 5625 e 35.

- [27]. Gonzalo JA, Lloyd CM, Kremer L, Finger E, Martinez AC, Siegelman MH, et al. Recrutement des éosinophiles dans le poumon dans un modèle murin d'inflammation allergique. Le rôle des cellules T, des chimiokines et des récepteurs d'adhésion. *J Clin Invest* 1996; 98: 2332 e 45.
- [28]. Nagai K, Larkin S, Hartnell A, Larbi K, Razi Aghakhani M, Windley C. L'éotaxine humaine induit une extravasation des éosinophiles par les veinules mésentériques de rat: rôle des intégrines alpha4 et molécule d'adhésion des cellules vasculaires-1. *Immunologie* 1999; 96: 176 e 83.
- [29]. Ponath PD, Qin S, Ringler DJ, Clark-Lewis I, Wang J, Kassam N, et al. Clonage du chimioattractif éosinophile humain, l'éotaxine. L'expression, la liaison aux récepteurs et les propriétés fonctionnelles suggèrent un mécanisme de recrutement sélectif des éosinophiles. *J Clin Invest* 1996; 97: 604 e 12.
- [30]. Nagase H, Miyamasu M, Yamaguchi M, Fujisawa T, Ohta K, Yamamoto K, et al. Expression de CXCR4 chez les éosinophiles: analyses fonctionnelles et régulation médiée par les cytokines. *J Immunol* 2000; 164: 5935 e 43.
- [31]. Jinquan T, Jing C, Jacobi HH, Reimert CM, Millner A, Quan S, et al. Expression de CXCR3 et activation des éosinophiles: rôle de la protéine 10 inductible par l'IFNgamma et de la monokine induite par l'IFN-gamma. *J Immunol* 2000; 165: 1548 e 56.

- [32]. Fulkerson PC, Zhu H, Williams DA, Zimmermann N, Rothenberg ME. CXCL9 inhibe les réponses des éosinophiles par un mécanisme dépendant de CCR3 et Rac2. *Du sang* 2005; 106: 436 e 43. Humbles AA, Lu
- [33]. Tager AM, Dufour JH, Goodarzi K, Bercury SD, von Andrian UH, Lustre AD. BLTR médie la chimiotaxie et l'adhérence induites par le leucotriène B (4) et joue un rôle dominant dans l'accumulation d'éosinophiles dans un modèle murin de péritonite. *J Exp Med* 2000; 192: 439 e 46. Thivierge
- [34]. M, Doty M, Johnson J, Stankova J, Rola-Pleszczynski M. IL-5 régule à la hausse l'expression du récepteur du cystéinyl leucotriène 1 dans les cellules HL60 différenciées en éosinophiles. *J Immunol* 2000; 165: 5221 e 6.
- [35]. Fischer E, Capron M, Prin L, Kusnierz JP, Kazatchkine MD. Les éosinophiles humains expriment les récepteurs du complément CR1 et CR3 pour les fragments de clivage de C3. *Cell Immunol* 1986; 97: 297 e 306.
- [36]. Gounni AS, Lamkhioued B, Ochiai K, Tanaka Y, Delaporte E, Capron A, et al. Le récepteur IgE de haute affinité sur les éosinophiles est impliqué dans la défense contre les parasites. *Nature* 1994; 367: 183 e 6.
- [37]. Rajakulasingam K, Till S, Ying S, Humbert M, Barkans J, Sullivan M, et al. Expression accrue de l'ARNm de la chaîne alpha du récepteur IgE de haute affinité (FcεRI) et des éosinophiles porteurs de

protéines dans l'asthme atopique induit par les allergènes humains.  
Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 233 e 40.

- [38]. Ganley-Leal LM, Mwinzi PN, Cetre-Sossah CB, Andove J, Hightower AW, Karanja DM, et al. Corrélation entre les éosinophiles et la protection contre la réinfection par *Schistosoma mansoni* et l'effet de la co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 chez l'homme. *Immun infecté* 2006; 74: 2169 e 76.
- [39]. Grangette C, Gruart V, Ouaiissi MA, Rizvi F, Delespesse G, Capron A, et al. Récepteur IgE sur les éosinophiles humains (FcERII). Comparaison avec la cellule B CD23 et association avec une molécule d'adhésion. *J Immunol* 1989; 143: 3580 e 8.
- [40]. Kaneko M, Swanson MC, Gleich GJ, Kita H. Les IgG1 et IgG3 spécifiques aux allergènes à travers le Fc gamma RII induisent une dégranulation des éosinophiles. *J Clin Invest* 1995; 95: 2813 e 21.
- [41]. Hartnell A, Kay AB, Wardlaw AJ. L'IFN-gamma induit l'expression de Fc gamma RIII (CD16) sur les éosinophiles humains. *J Immunol* 1992; 148: 1471 e 8.
- [42]. Decot V, Woerly G, Loyens M, Loiseau S, Quatannens B, Capron M, et al. Hétérogénéité de l'expression des récepteurs IgA par les éosinophiles humains, souris et rats. *J Immunol* 2005; 174: 628 e 35.  
Svensson L, Redvall

- [43]. E, Bjorn C, Karlsson J, Bergin AM, Rabiet MJ, et al. L'allergène d'acariens de la poussière de maison active les éosinophiles humains via le récepteur du formyl peptide et le récepteur du formyl peptide 1. *Eur J Immunol* 2007; 37: 1966 e 77.
- [44]. Svensson L, Redvall E, Johnsson M, Stenfeldt AL, Dahlgren C, Wenneras Interaction entre la signalisation via le récepteur de peptide formyle (FPR) et le récepteur de chimiokine 3 (CCR3) dans les éosinophiles humains. *J Leukoc Biol* 2009; 86: 327 e 36.
- [45]. Miike S, McWilliam AS, Kita H. La trypsine induit l'activation et la libération de médiateurs inflammatoires à partir des éosinophiles humains via le récepteur 2 activé par la protéase. *J Immunol* 2001; 167: 6615 e 22. Bolton SJ, McNulty CA,
- [46]. Thomas RJ, Hewitt CR, Wardlaw AJ. Expression et réponses fonctionnelles aux récepteurs activés par la protéase sur les éosinophiles humains. *J Leukoc Biol* 2003; 74: 60 e 8. Matsuwaki Y, Wada K, White TA, Benson LM, Charlesworth MC,
- [47]. Checkel JL, et al. La reconnaissance des activités des protéases fongiques induit l'activation cellulaire et la libération de neurotoxines dérivées des éosinophiles chez les éosinophiles humains. *J Immunol* 2009; 183: 6708 e 16.
- [48]. Dinh QT, Cryer A, Trevisani M, Dinh S, Wu S, Cifuentes LB, et al. Expression génique et protéique du récepteur 2 activé par la protéase dans les cellules structurelles et inflammatoires de la muqueuse nasale dans la rhinite allergique saisonnière. *Clin Exp Allergie* 2006; 36:1039 e 48.

- [49]. Wong CK, Cheung PF, Ip WK, Lam CW. Mécanismes de signalisation intracellulaire régulant l'activation médiée par un récepteur de type péage des éosinophiles. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 37: 85 e 96.
- [50]. Driss V, Legrand F, Hermann E, Loiseau S, Guerardel Y, Kremer L, et al. Interactions des éosinophiles dépendantes du TLR2 avec les mycobactéries: rôle des alpha-défensines. *Du sang* 2009; 113: 3235 e 44.
- [51]. Mansson A, Cardell LO. Rôle du statut atopique dans l'activation médiée par les récepteurs Toll-like (TLR) 7 et TLR9 des éosinophiles humains. *J Leukoc Biol* 2009; 85: 719 e 27.
- [52]. Lot fi R, Herzog GI, DeMarco RA, Beer-Stolz D, Lee JJ, Rubartelli A, et al. Les éosinophiles oxydent les molécules de modèle moléculaire associées aux dommages dérivées de cellules stressées. *J Immunol* 2009; 183: 5023 e 31.
- [53]. Kobayashi T, Kouzaki H, Kita H. Les éosinophiles humains reconnaissent l'acide urique cristallin de signal de danger endogène et produisent des cytokines pro-inflammatoires médiées par l'ATP autocrine. *J Immunol* 2010; 184: 6350 e 8.
- [54]. Lanier LL. Récepteurs associés aux DAP10 et DAP12 dans l'immunité innée. *Immunol Rev* 2009; 227: 150 e 60.
- [55]. Yoon J, Terada A, Kita H. CD66b régule l'adhésion et l'activation des éosinophiles humains. *J Immunol* 2007; 179: 8454 e 62.

- [56]. Woerly G, Roger N, Loiseau S, Dombrowicz D, Capron A, Capron M. Expression de CD28 et CD86 par les éosinophiles humains et rôle dans la sécrétion de cytokines de type 1 (interleukine 2 et interféron gamma): inhibition par les complexes d'immunoglobuline a. *J Exp Med* 1999; 190: 487 e 95.
- [57]. Legrand F, Driss V, Woerly G, Loiseau S, Hermann E, Fournie JJ, et al. Un complexe fonctionnel gammadeltaTCR / CD3 distinct des cellules gammadeltaT est exprimé par les éosinophiles humains. *PLoS One* 2009; 4: e5926.
- [58]. Hansel TT, Braunstein JB, Walker C, Blaser K, Bruijnzeel PL, Virchow Jr JC, et al. Les éosinophiles des expectorations d'asthmatiques expriment ICAM-1 et HLA-DR. *Clin Exp Immunol* 1991; 86: 271 e 7.
- [59]. Mawhorter SD, Pearlman E, Kazura JW, Boom WH. Expression de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II sur des éosinophiles murins activés in vivo par *Brugia malayi*. *Immun infecté* 1993; 61: 5410 e 2.
- [60]. Lucey DR, Nicholson-Weller A, Weller PF. Les éosinophiles humains matures ont la capacité d'exprimer HLA-DR. *Proc Natl Acad Sci États-Unis* 1989; 86: 1348 e 51.
- [61]. Wang HB, Ghiran I, Matthaei K, Weller PF. Éosinophiles des voies respiratoires: l'inflammation allergique a recruté des cellules professionnelles présentatrices d'antigènes. *J Immunol* 2007; 179: 7585 e 92.

- [62]. Munitz A, Bachelet I, Fraenkel S, Katz G, Mandelboim O, Simon HU et al. 2B4 (CD244) est exprimé et fonctionnel sur les éosinophiles humains. *J Immunol* 2005; 174: 110 e 8.
- [63]. Munitz A, Bachelet I, Eliashar R, Khodoun M, Finkelman FD, Rothenberg ME, et al. Le CD48 est une molécule d'activation induite par l'allergène et l'IL-3 sur les éosinophiles. *J Immunol* 2006; 177: 77 e 83.
- [64]. Lee KM, McNerney ME, Stepp SE, Mathew PA, Schatzle JD, Bennett M, et al. 2B4 agit comme un récepteur inhibiteur non majeur de liaison du complexe d'histocompatibilité sur les cellules tueuses naturelles de souris. *J Exp Med* 2004; 199: 1245 e 54.
- [65]. Floyd H, Ni J, Cornish AL, Zeng Z, Liu D, Carter KC, et al. Siglec-8. Un nouveau membre spéci fi que des éosinophiles de la superfamille des immunoglobulines. *J Biol Chem* 2000; 275: 861 e 6.
- [66]. Aizawa H, Zimmermann N, Carrigan PE, Lee JJ, Rothenberg ME, Bochner BS. Analyse moléculaire des orthologues humains Siglec-8 pertinents pour les éosinophiles de souris: identi fi cation des orthologues murins de Siglec-5 (mSiglec-F) et Siglec-10 (mSiglec-G). *Génomique* 2003; 82: 521 e 30.
- [67]. (67) Nutku E, Aizawa H, Hudson SA, Bochner BS. Ligation de Siglec-8: un mécanisme sélectif pour l'induction de l'apoptose des éosinophiles humains. *Du sang* 2003; 101: 5014 e 20.

- [68]. Munitz A, Bachelet I, Eliashar R, Moretta A, Moretta L, Levi-Schaffer F. Le récepteur inhibiteur IRp60 (CD300a) supprime les effets de l'IL-5, du GM-CSF et de l'éotaxine sur l'homme Éosinophiles dans la santé et la maladie périphérique du sang éosinophiles. 1996 e 2003. *Du sang* 2006; 107: Tager AM,
- [69]. Fulkerson PC, Zimmermann N, Brandt EB, Muntel EE, Doepker MP, Kavanaugh JL, et al. Régulation négative du recrutement des éosinophiles vers le poumon par la chimiokine monokine induite par l'IFN-gamma (Mig, CXCL9). *Proc Natl Acad Sci États-Unis* 2004; 101: 1987 e 92.
- [70]. DUBOST-BRAMA A, DUBUCQUOI S, CAPRON M, DELAPORTE E. Peau et éosinophilie. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Dermatologie*, 98-705-A-10, 2000,13 p.
- [71]. DUBOST-BRAMA A, DUBUCQUOI S, JANIN A, CAPRON M, DELAPORTE E. Eosinophiles et Peau: Actualités. *Ann Dermatol Venereol*; 123: 498-509.
- [72]. DUBUCQUOI S, CAPRON M. Structure et fonctions des polynucléaires éosinophiles. *Rev Prat* 2000; 50: 597-601.
- [73]. CAPRON M, GRUART V, PRIN L, TONNEL AB. L'éosinophile: récepteurs et médiateurs. *Rev Fr Allergol*; 30(2): 71-75.
- [74]. TOMASSINI M, TSICOPOULOS A, TAI PC, GRUART V, TONNEL AB, PRIN L, CAPRON A, CAPRON M. Release of granule proteins by eosinophils from allergie and non allergie patients with eosinophilia on immunoglobulin-dependent activation. *J Allergy Clin Immunol.*; 88: 365-375.

- [75]. Les fonctions cellulaires des éosinophiles: Mise à jour 2020 du Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Int Arch Allergy Immunol 2020; 181:11–23  
DOI: 10.1159/000504847
- [76]. LAMKHIOUED B, ALDEBERT D, SOUSSI-GOUNNI A, DELAPORTE E, GOLDMAN M, CAPRON A. Synthesis of cytokines by eosinophils and their regulation. IntArch Allergy Immunol.; 107: 122-123.
- [77]. PRIN L. Hyperéosinophilies. Med Ther ;1 :705-716.
- [78]. Sa A. Wang, Centre de cancérologie MD Anderson de l'Université du Texas, Houston, Texas, États-Unis; Le bilan diagnostique de l'hyperéosinophilie; Pathobiologie 2019; 86: 39-52, DOI : 10.1159/000489341
- [79]. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, HellmannA, Metzgeroth G, Leiferman KM, Arock M, Butterfield JH, SperrWR, Sotlar K, Vandenberghe P, Haferlach T, Simon HU, Reiter A, Gleich GJ: Proposition de consensus contemporain sur les critères et la classification des troubles éosinophiles et des syndromes associés. J AllergyClin Immunol 2012; 130:607-612.e9.
- [80]. Reiter A, Gotlib J: Tumeurs myéloïdes avec éosinophilie. Sang 2017; 129:704-714.
- [81]. Gleich GJ: Mécanismes des éosinophiles-associ- l'inflammation. J Allergy Clin Immunol 2000; 105:651-663.

- [82]. Gotlib J: Organisation mondiale de la santé- troubles éosinophiles définis: mise à jour 2015 sur le diagnostic, la stratification du risque et la prise en charge. *Am J Hematol* 2015; 90:1077– 1089.
- [83]. Gotlib J: défini par l'Organisation mondiale de la santé troubles éosinophiles: mise à jour 2017 sur le diagnostic, la stratification des risques et la gestion. *Am J Hematol* 2017; 92:1243-1259.
- [84]. Bain BJ, Horny HP, Hasserjian RP, Orazi A: Leucémie chronique à éosinophiles, NSA. Lyon France, IARC Press, 2017, pp 54-56.
- [85]. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. (\*)Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, Gleich GJ, Huss-Marp J, Kahn JE, Leiferman KM, Nutman TB, Pfab F, Ring J, Rothenberg ME, Roufosse F, Sajous MH, Sheikh J, Simon D, Simon HU, Stein ML, Wardlaw A, Weller PF, Klion AD. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Dec;124(6):1319-25.e3.
- [86]. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, Hellmann A, Metzgeroth G, Leiferman KM, Arock M, Butterfield JH, Sperr WR, Sotlar K, Vandenberghe P, Haferlach T, Simon HU, Reiter A, Gleich GJ. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Sep;130(3):607-612.e9
- [87]. Chappuis, S., Ribic, C., Greub, G., Spertini, F. (2013). 'Eosinophilie sanguine : quel bilan, quel cheminement diagnostique ?', *Rev Med Suisse* 2013; volume -1. no. 382, 819 - 825

- [88]. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. Gotlib J. *Am J Hematol*. 2017 Nov;92(11):1243-1259.
- [89]. Ridings H, Geisler WM. Evaluating eosinophilia in the primary care setting. *JAAPA* 2006;19:34-8
- [90]. SpryCJF:Eosinophils.AComprehensiveReviewandGuideto the Scientific and Medical Literature. Oxford, UK, Oxford Medical Publications, 1988
- [91]. HardyWR, Anderson RE: Thehypereosinophilicsyndrome. *AnnInternMed* 68:1220, 1968
- [92]. ChusidMJ, Dale DC, West BC, Wolff SM: Thehypereo- sinophilic syndrome: Analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 54:1, 1975
- [93]. JamesonMD, SegravesSD: Idiopathichypereosinophilicsyn- drome. *Postgrad Med* 84:93
- [94]. Solley GO, Maldonado JE, Gleich GJ, Giuliani ER, Hoagland HC, Pierre RV, Brown AL Jr: Endomyocardopathy with eosino- philia. *Mayo Clin Proc* 51:697, 1976
- [95]. AlfahamMA, FergusonSD, SihraB, DaviesJ: Theidiopathic hypereosinophilic syndrome. *Arch Dis Child* 62:601, 1987
- [96]. Olson TA, Virmani R, Ansinelli RA, Lee DH, Mosijczuk AD, Marsella RC, Ruymann FB: Cardiomyopathy in a child with hypereosinophilic syndrome. *Pediatr Cardiol* 3:161, 1982

- [97]. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, Ferrans VJ, Gralnick HR, Bjornson BH: NIH Conference. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 97:78
- [98]. Lederman J, Hasselbach H, Hippe E: Alcohol intolerance in the hypereosinophilic syndrome. *Alcoholism* 12: 147
- [99]. Newton JA, Singh AK, Greaves MW, Spry CJ: Aquagenic pruritus associated with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Dermatol* 122:103
- [100]. Kaplan MH, Hall WW, Susin M, Pahwa S, Salahuddin SZ, Heilman C, Fettes J, Coronese M, Farber BF, Smith S: Syndrome of severe skin disease, eosinophilia, and dermatopathic lymphadenopathy in patients with HTLV-II complicating human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 91:300
- [101]. Panillo JE, Fauci AS, Wolff SM: Therapy of the hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 89:167
- [102]. Spry CT, Tai PC: Studies on blood eosinophils. 11. Patients with Löffler's cardiomyopathy. *Clin Exp Immunol* 24:423
- [103]. Ackerman GA: Eosinophilic leukemia. A morphologic and histochemical study. *Blood* 24:372
- [104]. Solley GO, Maldonado JE, Gleich GJ, Giuliani ER, Hoagland HC, Pierre RV, Brown AL Jr: Endomyocardial pathy with eosinophilia. *Mayo Clin Proc* 51:697

- [105]. PetersMS, GleichGJ, DunnetteSL, FukudaT Ultrastructural study of eosinophils from patients with the hypereosinophilic syndrome: A morphological basis of hypodense eosinophils. *Blood* 71:780
- [106]. Sokol RJ, Hudson G, Brown MJ, Wales J, James NT: Hyper-eosinophilic syndrome: Case report and morphometric study. *Acta Haematol* 79:107
- [107]. Flaum MA, Schooley RT, Fauci AS, Gralnick HR: A clinico-pathologic correlation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. I. Hematologic manifestations. *Blood* 58:1012
- [108]. Parreira L, Tavares de Castro J, Hibbin JA, Marsh JC, Marcus RE, Babapulle VB, Spry CJ, Goldman JM, Catovsky D: Chromosome and cell culture studies in eosinophilic leukaemia. *Br J Haematol* 62:659
- [109]. Kauer GL, Engle RL: Eosinophilic leukemia with Ph<sup>+</sup>-positive cells. *Lancet* 2:1340,
- [110]. Yo0 TJ, Orman SV, Patil SR, Dorminey C, Needleman S, Rajtora D, Graves N, Ackerman L, Taylor WW: Evolution to eosinophilic leukemia with a t (5:11) translocation in a patient with idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* 11:389
- [111]. Dale DC, Hubert RT, Fauci AS: Eosinophil kinetics in the hypereosinophilic syndrome. *J Lab Clin Med* 87:487
- [112]. PF Weller, GJ Bublely, The idiopathic hypereosinophilic syndrome, *Blood* (1994) 83 (10): 2759–2779.

- [113]. E. Pilly. Maladies infectieuses et tropicales. Conduite à tenir devant une hyperéosinophilie. Pilly 2018. 5ème édition
- [114]. Conduite à tenir devant une éosinophilie confirmée,2019; DOC-1-07-81-GEN v01
- [115]. S. Chappuis. Eosinophilie sanguine, quel bilan? Quel cheminement diagnostic? Rev Med Suisse 2013
- [116]. Marc E. Rothenberg,173 - Eosinophilic Syndromes, Lee Goldman, Andrew I. Schafer, Goldman's Cecil Medicine (Twenty Fourth Edition), W.B. Saunders,2012, 1118-1121
- [117]. C. Dornier, M. Schmutz, Syndrome hyperéosinophilique idiopathique: à propos de 3 cas, thèse de medecine, UHP Nancy 1, 2001, articles L 335.2- L 335.10
- [118]. PARILLO JE, FAUCI AS, WOLFF SM. Therapy of the hypereosinophilic syndrome. Ann Intern Med ; 89 : 167-172.
- [119]. BLANC AS, BLETRY O. Hyperéosinophilies dites essentielles. Rev Prat 2000 ; 50: 616-621
- [120]. BLETRY O, BODEMER C, GODEAU P. Syndrome hyperéosinophilique: aspects cliniques. Rev Méd Interne;8: 292-301.
- [121]. PRIN L, LEFEBVRE P, GRUART V, CAPRON M, STORME L, FORMSTECHEP P, LOISEAU S, CAPRON A. Heterogeneity of human eosinophil glucocorticoid receptor expression in hypereosinophilic patients: absence of detectable receptor correlates with resistance to corticotherapy. Clin Exp Immunol ; 78 : 383-389

- [122]. Coutant G, Bletry O, Prin L, Hauteville D, de Puyfontaine O, Abgrall JF, et al. Traitement des syndromes hyperéosinophiliques à expression myéloproliférative par l'association hydroxyurée-interféron alpha. À propos de 7 observations. *Ann Med Interne* 1993;144:243–50.
- [123]. ZIELINSKI RM, LAWRENCE WD. Interferon-a for the hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 1990; 113 (9): 716-718. 193-
- [124]. YOON TY, AHN GB, CHANG SH. Complete remission of hypereosinophilic syndrome after interferon-a therapy : report of a case and literature review. *J Dermatol* 2000; 27: 110-115
- [125]. Weller PF, Buley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994;83:2759-79.
- [126]. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Recent advances in pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes. *Allergy* 2004;59: 673-89.
- [127]. Roufosse F, Schandene L, Sibille C, Willard-Gallo K, Kennes B, Efira A, et al. Clonal Th2 lymphocytes in patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 2000; 109:540-8.
- [128]. Schandene L, Roufosse F, de Lavareille A, Stordeur P, Efira A, Kennes B, et al. Interferon alpha prevents spontaneous apoptosis of clonal Th2 cells associated with chronic hypereosinophilia. *Blood* 2000;96:4285- 92
- [129]. ALDEBERT D, LAMKHIOUED B, DESAINT C, SOUSSI GOUNNI A, GOLDMAN M, CAPRON A, PRIN L, CAPRON M. Eosinophils express a functional receptor for interferon a on the release of mediators. *Blood* ; 87(6) : 2354-2360

- [130]. Lee JH, Lee JW, Jang CS, Kwon ES, Mij HY, Jeong S, et al. Successful cyclophosphamide therapy in recurrent eosinophilic colitis associated with hypereosinophilic syndrome. *Yonsei Med J* 2002;43:267-70.
- [131]. Jabbour E, Verstovsek S, Giles F, Gandhi V, Cortes J, O'Brien S, et al. Chlorodeoxyadenosine and cytarabine combination therapy for idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Cancer* 2005;104:541-6.
- [132]. J.-E. Kahna,b,\*, C. Grandpeix-Guyodo a, F. Ackermann, Syndromes hyperéosinophiliques : actualités physiopathologiques et thérapeutiques, *La Revue de médecine interne* 31 (2010) 268–276
- [133]. Tefferi A. Blood eosinophilia: a new paradigm in disease classification, diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005;80:75-83.
- [134]. *F. BALLANGER, S. BARBAROT, M. HAMIDOU*, Syndromes hyperéosinophiliques primitifs : Actualités, *Ann Dermatol Venereol* 2006;133:487-94
- [135]. Cools J, de Angelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:1201-4.
- [136]. Roche-Lestienne C, Lepers S, Soenen-Cornu V, Kahn JE, Lai JL, Hachulla E, et al. Molecular characterization of the idiopathic syndrome (HES) in 35 French patients with normal conventional cytogenetics. *Leukemia* 2005;19: 792-8.

- [137]. Pardanani A, Ketterling RP, Li CY, Patnaik MM, Wolanskyj AP, Elliott MA, et al. FIP1L1-PDGFR $\alpha$  in eosinophilic disorders: prevalence in routine clinical practice, long-term experience with imatinib therapy, and a critical review of the literature. *Leuk Res* 2006;30:965–70.
- [138]. (138) Pitini V, Arrigo C, Azzarello D, La Gattuta G, Amata C, Righi M, et al. Serum concentration of cardiac troponin T in patients with hypereosinophilic syndrome treated with imatinib is predictive of adverse outcomes. *Blood* 2003;102: 3456-7.
- [139]. (139) Rotoli B, Catalano L, Galderisi M, Luciano L, Pollio G, Guerriero A, et al. Rapid reversion of Loeffler's endocarditis by imatinib in early stage clonal hypereosinophilic syndrome. *Leuk Lymphoma* 2004;45: 2503–7.
- [140]. Klion AD, Robyn J, Akin C, Noel P, Brown M, Law M, et al. Molecular remission and reversal of myelofibrosis in response to imatinib mesylate treatment in patients with the myeloproliferative variant of hypereosinophilic syndrome. *Blood* 2004;103:473–8
- [141]. Lacy P, Moqbel R. Immune effector functions of eosinophils in allergic airway inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001; 1: 79-84.
- [142]. Grewe M, Czech W, Morita A, Werfel T, Klammer M, Kapp A et al. Human eosinophils produce biologically active IL-12: implications for control of T cell responses. *J Immunol*. 1998; 161: 415-20

- [143]. Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ, Woodcock A, Kerstjens HA, Postma DS, et al. Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1655–9
- [144]. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, Kahn JE, Weller PF, Simon HU, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med* 2008;358:1215–28.

# Serment d'Hippocrate

*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 أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأنا أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأنا أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشرع في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأنا لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأنا أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأنا أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأنا أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأنا أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأنا لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 362

سنة : 2021

# متلازمة فرط اليوزينيات مجهولة السبب: من الفيزيولوجيا المرضية إلى العلاج

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

## من طرف

السيدة رانية العلاموي

المزودة في 16 مارس 1994 بالرباط

## لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : فرط اليوزينيات؛ متلازمة فرط اليوزينيات؛ متلازمة فرط اليوزينيات مجهولة السبب؛ العلاج بالكورتيكوستيرويد

## أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عز العرب مسرار

مشرف

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة سعاد بنكيران

عضو

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد عبد الله دامي

عضو

أستاذ في الكيمياء الحيوية

السيد انس جعايدي

أستاذ في علم الدم البيولوجي