

**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

ANNEE: 2012

THESE N°: 112

**LES SYNDROMES HYPEREOSINOPHILIQUES :
ETUDE RETROSPECTIF
A PROPOS DE 5 CAS**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Badr CHALOUAH

Né le 07 Mars 1984 à Zrarda TAZA

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Les syndromes hyperéosinophilique – Fibrose endomyocardique –
Imatinib mésylate – Mépolizumab.

JURY

Mr. J. CHAARI

Professeur de Médecine Interne

Mr. A. ABOUZAHIR

Professeur de Médecine Interne

Mr. Kh. ENNIBI

Professeur de Médecine Interne

Mr. A. BELMEKKI

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. K. DOGHMI

Professeur d'Hématologie Clinique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّا أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur 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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie

4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie – Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie

- | | | |
|-----|------------------------------|-----------------------------|
| 12. | Pr. BENOMAR M'hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 13. | Pr. BENSOUDA Mohamed | Anatomie |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|--------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-ptisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. | Pr. MAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. | Pr. BENSADID Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-ptisiologie |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|--------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. | Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. | Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-ptisiologie |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|-----------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |

- | | |
|-------------------------|--------------------------|
| 46. Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 47. Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 48. Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | |
|---|--------------------------|
| 49. Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 50. Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 51. Pr. BENAMEUR Mohamed* | Radiologie |
| 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 53. Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 54. Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 55. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH | Pédiatrie |
| 56. Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 57. Pr. HACHIMI Mohamed | Urologie |
| 58. Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 59. Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 60. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 61. Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |
| 62. Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- | | |
|--|-------------------------------------|
| 63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologique |
| 64. Pr. ATMANI Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 65. Pr. AZZOUZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |
| 67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad | Hématologie |
| 69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale |
| 70. Pr. BENSOUDA Yahia | Pharmacie galénique |
| 71. Pr. BERRAHO Amina | Ophtalmologie |
| 72. Pr. BEZZAD Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 73. Pr. CHABRAOUI Layachi | Biochimie et Chimie |
| 74. Pr. CHANA El Houssaine* | Ophtalmologie |
| 75. Pr. CHERRAH Yahia | Pharmacologie |
| 76. Pr. CHOKAIRI Omar | Histologie Embryologie |
| 77. Pr. FAJRI Ahmed* | Psychiatrie |
| 78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed* | Chirurgie Générale |
| 79. Pr. KHATTAB Mohamed | Pédiatrie |
| 80. Pr. NEJMI Maati | Anesthésie-Réanimation |
| 81. Pr. OUAALINE Mohammed* | Médecine Préventive, Santé Publique |
| et Hygiène | |
| 82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH | Pharmacologie |
| 83. Pr. TAOUFIK Jamal | Chimie thérapeutique |

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed
85. Pr. BENOUDA Amina
86. Pr. BENSOUA Adil
87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
89. Pr. CHRAIBI Chafiq
90. Pr. DAOUDI Rajae
91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
94. Pr. FELLAT Rokaya
95. Pr. GHAFIR Driss*
96. Pr. JIDDANE Mohamed
97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
98. Pr. TAGHY Ahmed
99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
101. Pr. AL BAROUDI Saad
102. Pr. BENCHERIFA Fatiha
103. Pr. BENJAAFAR Nouredine
104. Pr. BENJELLOUN Samir
105. Pr. BEN RAIS Nozha
106. Pr. CAOUI Malika
107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
109. Pr. EL AOUAD Rajae
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
111. Pr. EL HASSANI My Rachid
112. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader
115. Pr. ESSAKALI Malika
116. Pr. ETTAYEBI Fouad
117. Pr. HADRI Larbi*
118. Pr. HASSAM Badredine
119. Pr. IFRINE Lahssan
120. Pr. JELTHI Ahmed
121. Pr. MAHFOUD Mustapha
122. Pr. MOUDENE Ahmed*
123. Pr. OULBACHA Said
124. Pr. RHRAB Brahim
125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

126. Pr. SLAOUI Anas

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

- 127. Pr. ABBAR Mohamed*
- 128. Pr. ABDELHAK M'barek
- 129. Pr. BELAIDI Halima
- 130. Pr. BRAHMI Rida Slimane
- 131. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 134. Pr. CHAMI Ilham
- 135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
- 136. Pr. EL ABBADI Najia
- 137. Pr. HANINE Ahmed*
- 138. Pr. JALIL Abdelouahed
- 139. Pr. LAKHDAR Amina
- 140. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

- 141. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 142. Pr. AMRAOUI Mohamed
- 143. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 144. Pr. BARGACH Samir
- 145. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*
- 146. Pr. BENAZZOZ Mustapha
- 147. Pr. CHAARI Jilali*
- 148. Pr. DIMOU M'barek*
- 149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 150. Pr. EL MESNAOUI Abbes
- 151. Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
- 152. Pr. FERHATI Driss
- 153. Pr. HASSOUNI Fadil
- Publique et Hygiène
- 154. Pr. HDA Abdelhamid*
- 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 157. Pr. MANSOURI Aziz
- 158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
- 159. Pr. RZIN Abdelkader*
- faciale
- 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz
- 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé

Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-

Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

- 162. Pr. AMIL Touriya*

Radiologie

163. Pr. BELKACEM Rachid
164. Pr. BELMAHI Amin
165. Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
168. Pr. GAOUZI Ahmed
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed
172. Pr. MOULINE Soumaya
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed
174. Pr. OUZEDDOUN Naima
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
177. Pr. BEN AMAR Abdesselem
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis
179. Pr. BIROUK Nazha
180. Pr. BOULAICH Mohamed
181. Pr. CHAOUIR Souad*
182. Pr. DERRAZ Said
183. Pr. ERREIMI Naima
184. Pr. FELLAT Nadia
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
186. Pr. HAIMEUR Charki*
187. Pr. KANOUNI NAWAL
188. Pr. KOUTANI Abdellatif
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
191. Pr. NAZI M'barek*
192. Pr. OUAHABI Hamid*
193. Pr. SAFI Lahcen*
194. Pr. TAOUFIQ Jallal
195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.RL.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
198. Pr. ALOUANE Mohammed*
199. Pr. BENOMAR ALI
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam
201. Pr. ER RIHANI Hassan
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima
203. Pr. KABBAJ Najat

Gastro-Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Radiologie

204. Pr. LAZRAC Khalid (M)

Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

206. Pr. KHATOURI ALI*

Cardiologie

207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed*

Pneumophtisiologie

209. Pr. AIT OUMAR Hassan

Pédiatrie

210. Pr. BENCHERIF My Zahid

Ophtalmologie

211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pédiatrie

212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-ptisiologie

213. Pr. CHAOUI Zineb

Ophtalmologie

214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Chirurgie Générale

215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Chirurgie Générale

216. Pr. EL FTOUH Mustapha

Pneumo-ptisiologie

217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Neurochirurgie

218. Pr. EL OTMANY Azzedine

Chirurgie Générale

219. Pr. GHANNAM Rachid

Cardiologie

220. Pr. HAMMANI Lahcen

Radiologie

221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim

Anesthésie-Réanimation

222. Pr. ISMAILI Hassane*

Traumatologie Orthopédie

223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss

Gastro-Entérologie

224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Anesthésie-Réanimation

225. Pr. TACHINANTE Rajae

Anesthésie-Réanimation

226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Médecine Interne

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia

Neurologie

228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed

Dermatologie

229. Pr. AJANA Fatima Zohra

Gastro-Entérologie

230. Pr. BENAMR Said

Chirurgie Générale

231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha

Ophtalmologie

232. Pr. CHERTI Mohammed

Cardiologie

233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Anesthésie-Réanimation

234. Pr. EL HASSANI Amine

Pédiatrie

235. Pr. EL IDGHIRI Hassan

Oto-Rhino-Laryngologie

236. Pr. EL KHADER Khalid

Urologie

237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*

Rhumatologie

238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Endocrinologie et Maladies

Métaboliques

239. Pr. HSSAIDA Rachid*

Anesthésie-Réanimation

240. Pr. LACHKAR Azzouz

Urologie

241. Pr. LAHLOU Abdou

Traumatologie Orthopédie

242. Pr. MAFTAH Mohamed*
243. Pr. MAHASSINI Najat
244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
245. Pr. NASSIH Mohamed*
- Maxillo-Faciale
246. Pr. ROUIMI Abdelhadi
- Décembre 2001
247. Pr. ABABOU Adil
248. Pr. AOUAD Aicha
249. Pr. BALKHI Hicham*
250. Pr. BELMEKKI Mohammed
251. Pr. BENABDELJIL Maria
252. Pr. BENAMAR Loubna
253. Pr. BENAMOR Jouda
254. Pr. BENELBARHDADI Imane
255. Pr. BENNANI Rajae
256. Pr. BENOUACHANE Thami
257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
258. Pr. BERRADA Rachid
259. Pr. BEZZA Ahmed*
260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
261. Pr. BOUHOUC Rachida
262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
263. Pr. CHAT Latifa
264. Pr. CHELLAOUI Mounia
265. Pr. DAALI Mustapha*
266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
268. Pr. EL HIJRI Ahmed
269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
270. Pr. EL MADHI Tarik
271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
272. Pr. EL OUNANI Mohamed
273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
274. Pr. ETTAIR Said
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
276. Pr. GOURINDA Hassan
277. Pr. HRORA Abdelmalek
278. Pr. KABBAJ Saad
279. Pr. KABIRI EL Hassane*
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
281. Pr. LEKEHAL Brahim
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
283. Pr. MEDARHRI Jalil
284. Pr. MIKDAME Mohammed*

Neurochirurgie

Anatomie Pathologique

Pédiatrie

Stomatologie Et Chirurgie

Neurologie

Anesthésie-Réanimation

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Ophtalmologie

Neurologie

Néphrologie

Pneumo-phtisiologie

Gastro-Entérologie

Cardiologie

Pédiatrie

Dermatologie

Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie

Anatomie

Cardiologie

Radiologie

Radiologie

Radiologie

Chirurgie Générale

Radiologie

Gynécologie Obstétrique

Anesthésie-Réanimation

Neuro-Chirurgie

Chirurgie-Pédiatrique

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Radiologie

Pédiatrie

Neuro-Chirurgie

Chirurgie-Pédiatrique

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Thoracique

Traumatologie Orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Médecine Interne

Chirurgie Générale

Hématologie Clinique

285. Pr. MOHSINE Raouf
286. Pr. NABIL Samira
287. Pr. NOUINI Yassine
288. Pr. OUALIM Zouhir*
289. Pr. SABBAH Farid
290. Pr. SEFIANI Yasser
291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie
Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
294. Pr. AMEUR Ahmed *
295. Pr. AMRI Rachida
296. Pr. AOURARH Aziz*
297. Pr. BAMOU Youssef *
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Métaboliques
299. Pr. BENBOUAZZA Karima
300. Pr. BENZEKRI Laila
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
305. Pr. CHKIRATE Bouchra
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
310. Pr. EL MANSARI Omar*
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
313. Pr. HADDOUR Leila
314. Pr. HAJJI Zakia
315. Pr. IKEN Ali
316. Pr. ISMAEL Farid
317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
318. Pr. KRIOULE Yamina
319. Pr. LAGHMARI Mina
320. Pr. MABROUK Hfid*
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
325. Pr. OUJILAL Abdelilah
326. Pr. RACHID Khalid *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies

Rhumatologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie

- 327. Pr. RAISS Mohamed
- 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
- 329. Pr. RHOUE Hakima
- 330. Pr. SIAH Samir *
- 331. Pr. THIMOU Amal
- 332. Pr. ZENTAR Aziz*
- 333. Pr. ZRARA Ibtisam*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

- 334. Pr. ABDELLAH El Hassan
- 335. Pr. AMRANI Mariam
- 336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
- 337. Pr. BENKIRANE Ahmed*
- 338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
- 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
- 340. Pr. BOULAADAS Malik
faciale
- 341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
- 342. Pr. CHAGAR Belkacem*
- 343. Pr. CHERRADI Nadia
- 344. Pr. EL FENNI Jamal*
- 345. Pr. EL HANCHI ZAKI
- 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
- 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
- 348. Pr. HACHI Hafid
- 349. Pr. JABOUIRIK Fatima
- 350. Pr. KARMANE Abdelouahed
- 351. Pr. KHABOUZE Samira
- 352. Pr. KHARMAZ Mohamed
- 353. Pr. LEZREK Mohammed*
- 354. Pr. MOUGHIL Said
- 355. Pr. NAOUMI Asmae*
- 356. Pr. SAADI Nozha
- 357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
- 358. Pr. TARIB Abdelilah*
- 359. Pr. TIJAMI Fouad
- 360. Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

- 361. Pr. ABBASSI Abdellah
- 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
- 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
- 364. Pr. ALLALI Fadoua
- 365. Pr. AMAR Yamama

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Chimie Analytique
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie

366. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
367. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
368. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
369. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
370. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo
Faciale	
371. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
372. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
374. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
378. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
381. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
382. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
383. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
385. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
386. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
387. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
388. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam	Ophtalmologie
389. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne

440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie

481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique

Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-ptisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique

Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

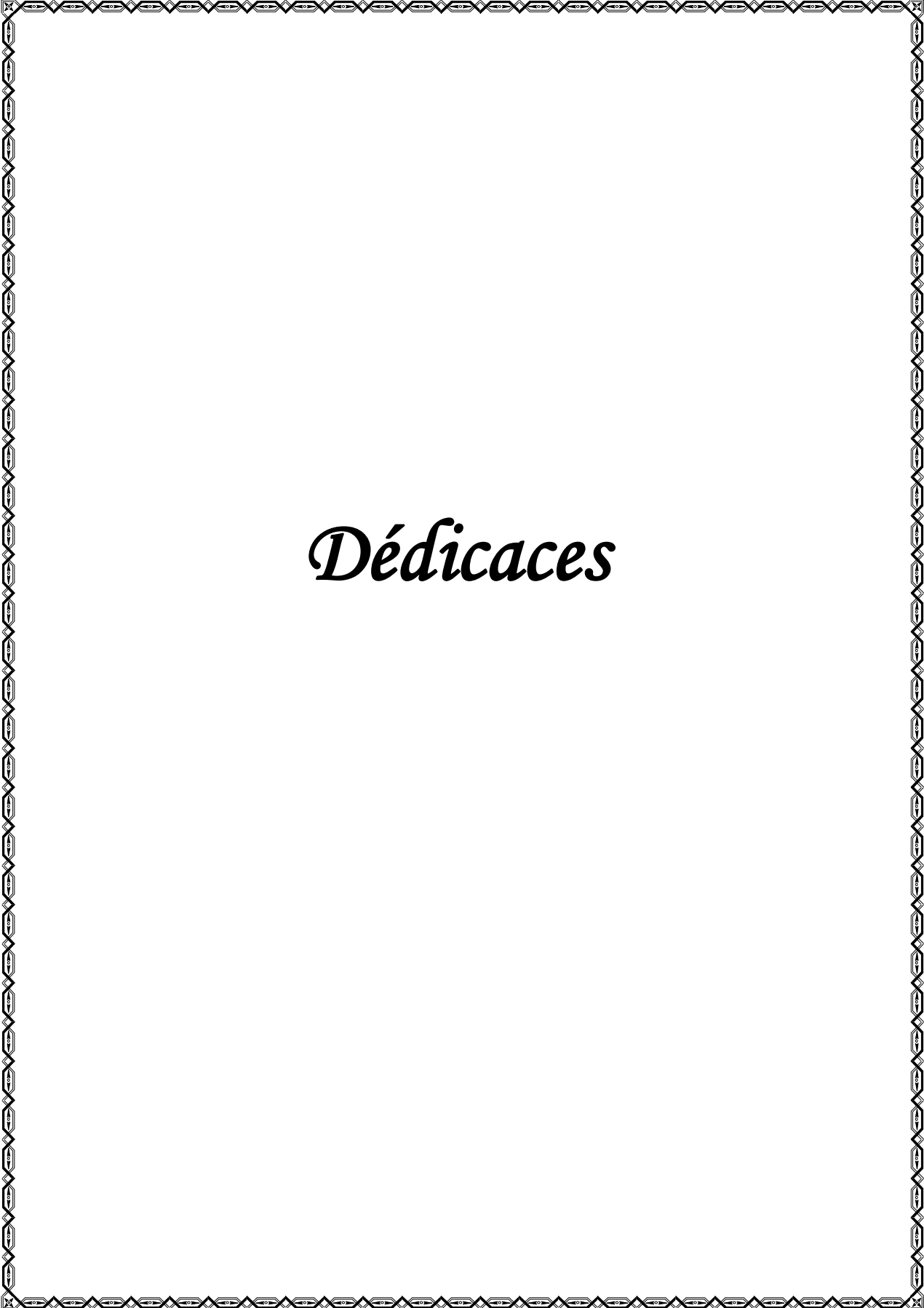
1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie

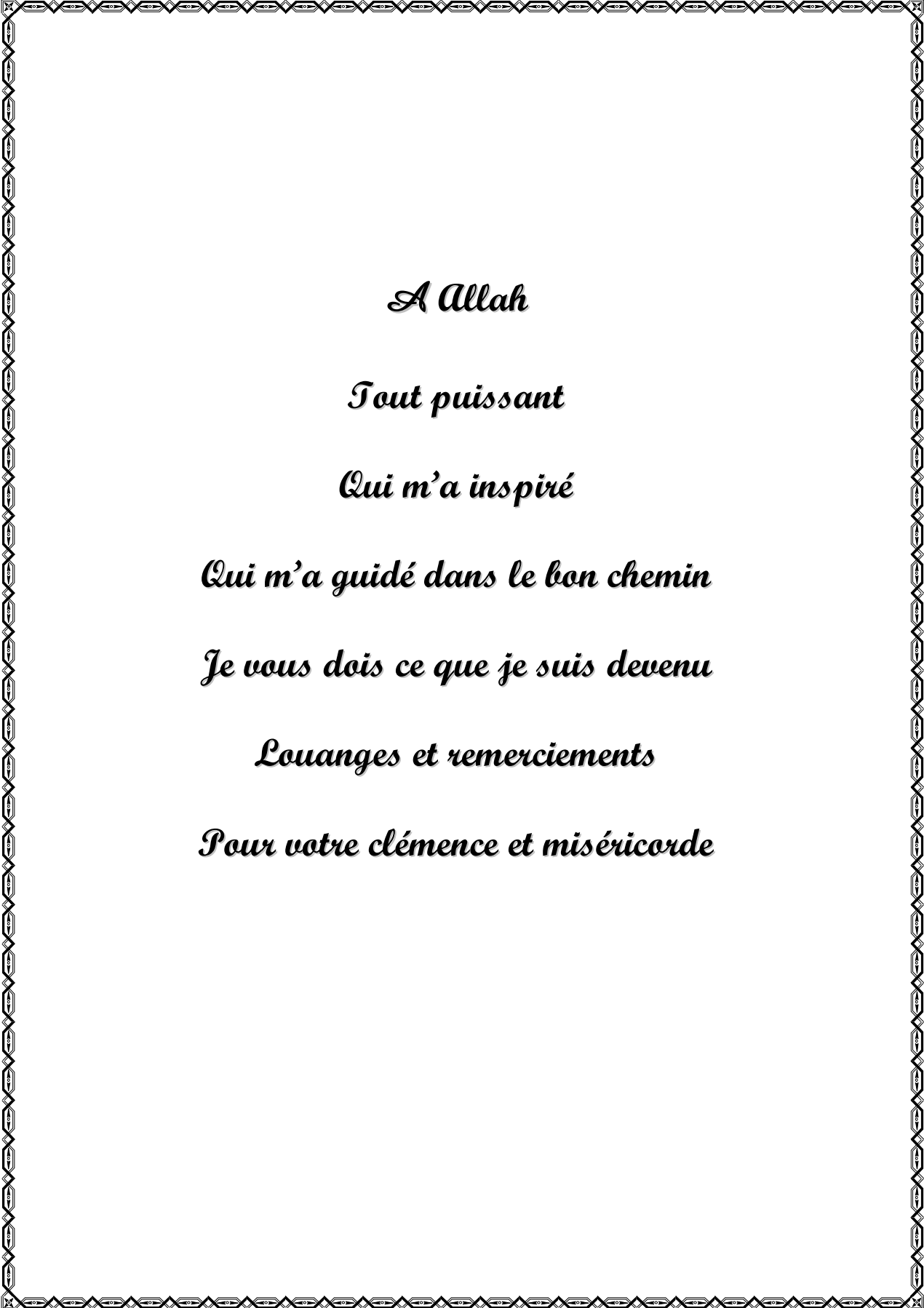
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique

Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

**** Enseignants Militaires***

A decorative border composed of a repeating geometric pattern of small diamonds and squares, enclosing the central text.

Dédicaces



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A

FEU SA MAJESTE LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

A

SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI



*Chef suprême et chef d'état major général
des forces armées royales.*

Que dieu le glorifie et préserve son royaume.

A

*SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HERITIER
MOULAY EL HASSAN*



Que dieu le garde.

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A Monsieur le Médecin Général de Brigade

ALI ABROUQ:

Professeur d'oto-rhino-laryngologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

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

A Monsieur le Médecin Colonel Major

MOHAMMED HACHIM :

Professeur de médecine interne.

Directeur de l'HMIMV –Rabat.

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

A Monsieur le Médecin Colonel Major
KHALID LAZRAK :

Professeur de Traumatologie Orthopédie.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.

A Monsieur le Médecin Colonel Major
MOHAMMED JANATI IDRISI :

Professeur de Chirurgie viscérale.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.

A Monsieur le Médecin Colonel Major
HDA ABDELHAMID:

Professeur de Cardiologie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.

A la mémoire de mon père

Aucun mot ne pourra exprimer ma grande tristesse en ton absence...

Ton visage gai et souriant...

Ta tendresse infinie...

Et ton amour incomparable...

Resteront à jamais gravés dans mon cœur...

Je te remercie pour tous les beaux moments que nous avons partagé en famille...

Je te remercie pour m'avoir appris à prendre des décisions dans la vie...

Je te remercie pour ton grand amour...

Tu me manques beaucoup papa...

J'aurai aimé que tu sois à mes côtés ce jour...

Mais le destin en a décidé autrement...

J'espère que tu es fier de moi papa...

Je t'aime...

Que ton âme repose en paix...

A ma très chère mère

*Votre patience, votre bienveillance, votre dévouement et votre courage
sont admirables.*

*Vous étiez toujours présente pour nous écouter, nous reconforter et nous
montrer le droit chemin.*

*Vous avez déployé énormément d'efforts pour que nous ne manquions de
rien.*

Vous êtes une mère formidable.

Je t'aime et je te souhaite longue vie dans la bonne santé et le bonheur.

A mes très chères soeurs

AHLAM, DOUNIA, NADIA ET NAOUAR

Chacune de vous possède dans ma vie une place originale, l'estime la chaleur et l'amour qui nous unissent.

Je suis très heureux de pouvoir vous présenter par ce travail le témoignage de mon profond amour et les liens de fraternité qui nous unissent.

Je vous souhaite une vie pleine de joie et de réussite.

A ma très chère fiancé

Mouna Zoufir

Ce travail n'aurait pu voir le jour sans ton aide, ton soutien, ta compréhension et ton amour ; tu étais toujours présente pour m'orienter et me conseiller puisses tu trouver dans ce travail le témoignage de mon amour le plus sincère.

A ma grand-mère

Ta présence dans la famille est le secret de notre bonheur...

Que dieu te procure santé et joie pour le restant de ta vie...

A mes tantes et mes oncles

Je vous remercie pour tous les moments de joie et de fêtes que nous avons partagé,

Je vous remercie aussi pour tous les voyages que nous avons fait et que nous ferons ensemble...

A mon très cher oncle Abderrahim

et à son épouse Hanane

Votre soutien, votre dévouement et votre amour ont été une grande source de motivation pour moi.

Votre aide m'a toujours été précieuse. Je vous souhaite tout le bonheur que vous méritez.

Je vous dédie ce modeste travail en guise de remerciement pour vos conseils et encouragements qui m'ont toujours poussé à donner le meilleur de moi-même.

A mes cousins et cousines

Je n'oublierai jamais les souvenirs d'enfance que, j'espère, partagerons aussi avec nos enfants...

A la mémoire de mes grands parents

Nous prions tous pour vous et que votre âme repose en paix...

A mes beaux parents

Le Colonel Med Zouhir

Mme El Batoul El Joulany

Vous nous avez accueillis chez vous, vous nous avez soutenus et aidé dans les moments difficiles.

Je vous en serai toujours reconnaissant et soyez assurés de mon estime et mon profond respect.

A mes beaux frère Ayour et Itri,

A ma belle sœur Sara,

A toute la famille Zouhir

À mes meilleures amis et leurs familles

Imad benjelloune

Abderrahmanne Snaiki

Salah Fjouji

Mohsine Bagui

Mohammed Ouahidi

Jawad Laaguili

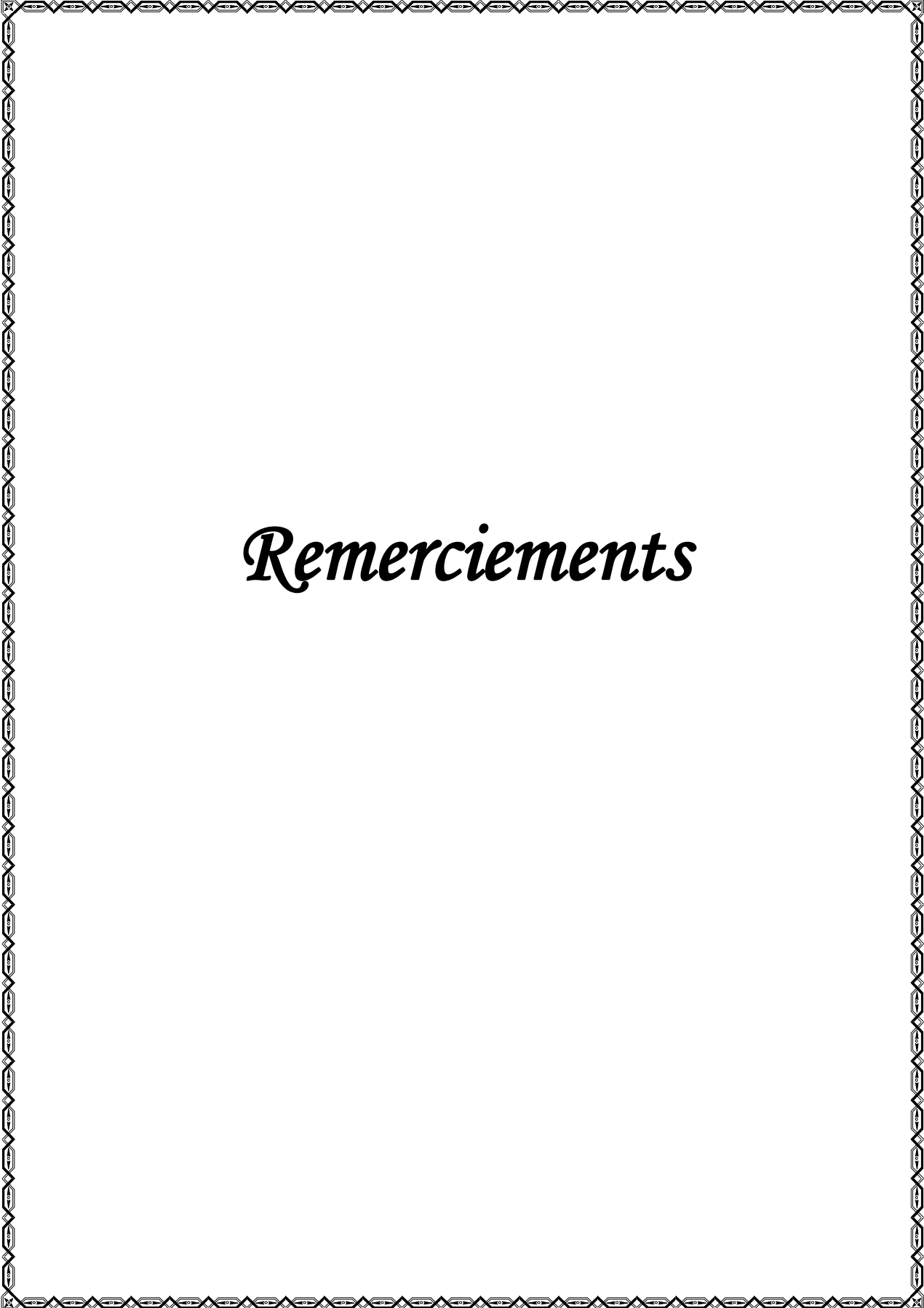
Vous êtes plus que des amies, vous êtes mon mes frères et vous n'avez jamais cessé de me soutenir durant toute notre amitié ainsi que vos familles.

Nous avons partagé des souvenirs agréables et vous avez toujours fait preuve d'une vraie amitié et d'un amour propre.

Que dieu préserve notre amitié pour qu'elle ne se dénoue jamais.

À toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail

À tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.

A decorative border composed of a repeating geometric pattern of small diamonds and squares, enclosing the central text.

Remerciements

A notre maître et président de thèse

Monsieur le professeur J. CHAARI

Professeur de Médecine interne HMI Med-V

Vous avez bien voulu nous faire honneur en acceptant de présider le Jury de cette thèse.

Vos qualités humaines et professionnelles sont pour nous un exemple à suivre.

Soyez assuré de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

A notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur le professeur A. Abouzahir

*Professeur de Médecine interne Hôpital
militaire d'instruction Med-V*

Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation.

Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles.

Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration.

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur k. ENNEBI
Professeur de Médecine interne Hôpital
militaire d'instruction Med-V

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Nous avons apprécié vos qualités d'enseignant et de médecin, votre dynamisme et votre extrême sympathie.

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre vive reconnaissance et notre gratitude.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur A. BELMEKKI

*Professeur d'hématologie biologique à l'hôpital
militaire d'instruction Med-V*

*Nous sommes particulièrement heureux et honorés que vous avez bien
accepté de juger notre thèse.*

*Nous avons été particulièrement touché par la simplicité, la gentillesse et
la rigueur de travail qui vous caractérisent.*

*Permettez nous de vous exprimer notre profond respect et vive
reconnaissance.*

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur K. Doghmi
Professeur de Médecine interne Hôpital
militaire d'instruction Med-V

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Nous avons apprécié vos qualités d'enseignant et de médecin, votre dynamisme et votre extrême sympathie.

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre vive reconnaissance et notre gratitude.



Sommaire



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	4
I. Cadre de l'étude	5
II. Critères d'inclusion	5
III. Critères d'exclusion.....	5
IV. Méthodologie du travail	6
RESULTATS ET OBSERVATIONS	7
I. Cas n°1	8
II. Cas n°2.....	12
III. Cas n°3.....	15
IV. Cas n°4.....	18
V. Cas n°5.....	22
VI. Tableau récapitulatif.....	24
DISCUSSION	25
I. Physiopathologie	26
A. Rappel Physiologique.....	26
1. Origine de la lignée éosinophile	26
2. Mobilisation et domiciliation des éosinophiles	27
3. Morphologie, structure et contenu des polynucléaires éosinophiles	29
4. Molécules de surface :.....	30
a. Molécules d'adhérence :.....	30
b. Récepteurs (Rc) pour les fragments Fc des immunoglobulines (Ig) ..	31
c. Rc pour le complément.....	32
d. Rc pour les cytokines.....	32
e. Rc de chimiokines	33
f. Molécules de Co-stimulation	34

g. Rc de médiateurs lipidiques	34
h. Marqueurs de l'éosinophile activé	35
5. Fonctions des éosinophiles	37
a. Fonction cytotoxique	37
b. Fonction pro-inflammatoire	38
c. Fonction immunomodulatrice	39
B. Les syndromes hyperéosinophiliques	42
1. SHE myéloprolifératifs : m-SHE	42
a. Syndromes myéloprolifératifs identifiés et hyperéosinophilie	42
b. Leucémie chronique à éosinophile associées au transcrit de fusion FIP1LA-PDGFRα	43
2. Syndromes hyperéosinophiliques lymphoprolifératifs : L-SHE	46
II. Aspects cliniques des SHE	48
A. Manifestations cardiaques	49
1. La fibrose endomyocardique	50
2. La myocardite aiguë à éosinophile	53
3. Autres manifestations	53
B. Manifestations cutanées	54
C. Manifestations neurologiques	56
1. Atteintes neurologiques centrales	56
a. Atteintes neurologiques focales	56
b. Atteintes neurologiques non focales	57
2. Neuropathies périphériques	58
D. Manifestations pulmonaires	59
E. Manifestations digestives	60
1. Atteintes gastro-intestinales	60

2. Atteintes hépatiques	62
F. Autres manifestations	63
1. Manifestations thrombo-enboliques	63
2. Manifestations ophtalmiques	64
3. Manifestations rénales et urologiques.....	64
III. Bilan paraclinique	65
A. Prélèvements sanguins.....	65
B. Recherche d'atteinte d'organe	66
1. Imagerie	66
2. Les biopsies	70
C. Myélogramme et biopsie ostéomédullaire	70
D. Immunophénotypage des lymphocytes T et recherche de clonalité T : .	71
E. Recherche transcrit de fusion FIP1L1-PDGRFA	73
IV. Diagnostic positif	76
V. Diagnostic Différentiel du SHE.....	77
A. Hyperéosinophilies réactionnelles des parasitoses	78
B. Hyperéosinophilies réactionnelles des états d'hypersensibilité	79
C.Dermatoses primitives pouvant s'accompagner d'une hyperéosinophilie	80
D. Maladies de système.....	81
E. Hyperéosinophilies réactionnelles des cancers	82
F. Hyperéosinophilies chroniques et hémopathies malignes	82
G. Affections pulmonaires associées à une éosinophilie.....	85
H. Maladies digestives associées à une hyperéosinophilie circulante	86
VI. Diagnostic étiologique : Classification	87
VII.Principes du traitements	89

A. Corticothérapie	90
B. Les immunosuppresseurs	92
1. L'hydroxyurée ou hydroxycarbamide	92
2. Interféron alpha recombinant	93
3. Autres immunosuppresseurs	94
C. Les nouvelles thérapeutiques	95
1. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK)	95
a. Imatinib mésylate (IM)	95
b. Autre ITK	97
2. Les anticorps monoclonaux anti-IL 5 (mepolizumab).....	97
D. Indications thérapeutiques	100
1. Qui traiter ?	100
2. Quand traiter ?.....	100
VIII. Evolution – Pronostic	101
CONCLUSION	103
RESUME	105
BIBLIOGRAPHIE	109



Introduction



Le terme de syndrome hyperéosinophilique (SHE) est employé depuis plus de 30 ans pour décrire une grande variété de manifestations clinico-biologiques qui ont en commun l'existence d'une hyper éosinophilie (HE) sanguine inexpliquée (supérieure à $1500/\text{mm}^3$), chronique (supérieure à six mois) et associée à des lésions tissulaires induites par les polynucléaires éosinophiles (PNE), définissant ainsi les critères de Chusid et al.[1].

Des avancées récentes ont permis d'individualiser au sein de cette entité hétérogène des sous-groupes de patients chez lesquels une explication moléculaire à l'origine de l'HE a pu être mise en évidence. Les plus marquantes au cours des 15 dernières années sont l'identification d'un gène de fusion *FIP1L1-PDGFR α* dans certaines formes myéloprolifératives et la présence d'anomalies lymphocytaires Th2 responsables d'une hypersécrétion d'interleukine-5 (IL-5), principale cytokine de l'éosinophilopoïèse [2,3].

Malgré tout, environ 50% des SHE restent inexpliqués au plan physiopathologique, on parle alors de SHE « idiopathiques », qui reste un diagnostic d'exclusion lorsque toutes les autres causes d'hyperéosinophilie ont été éliminées [4]. Il correspond à un cadre nosologique d'attente en cours de démantèlement.

Les SHE sont caractérisés par une grande hétérogénéité et un large spectre des présentations cliniques, allant d'une forme pauci symptomatique (de bon pronostic et ne nécessitant pas de traitement) à une atteinte polyviscérale pouvant être fatale. Ainsi Les organes les plus fréquemment atteints sont la peau [5,6], le cœur [7], les poumons, le système nerveux [8,9].

Alors que le traitement des SHE a longtemps reposé sur les corticoïdes principalement, et les immunosuppresseurs secondairement, les avancées pathogéniques récentes et la meilleure compréhension des mécanismes moléculaires ont permis le développement de thérapies ciblées, notamment l'Imatinib mésylate, premier inhibiteur de la tyrosine kinase, et le Mepolizumab, anticorps monoclonal anti-IL5.

Dans ce travail, à travers cinq observations de SHE colligées dans le service de médecine interne B de l'HMIMV-RABAT, nous allons :

- Définir le cadre nosologique actuel du SHE
- Analyser les différents aspects étiopathogéniques et moléculaires des SHE.
- Décrire les aspects cliniques observés et les différents examens complémentaires permettant d'évoquer et de confirmer le diagnostic.
- Enfin, nous allons décrire les principes thérapeutiques et les aspects évolutifs du SHE.



Patients et méthodes



I. Cadre de l'étude :

Dans ce travail rétrospectif mené sur une période de 6 ans, nous rapportons cinq cas de syndrome hyperéosinophilique, colligées dans le service de médecine interne B de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat.

II. Critères d'inclusion :

Dans cette étude, nous avons retenu les malades répondant aux critères définissant le syndrome hyperéosinophilique établies par Chusid et al. , qui sont comme suit :

- Augmentation des PNE supérieure à $1\ 500/\text{mm}^3$ depuis plus de 6 mois.
- Absence de cause secondaire
- Présence d'une atteinte viscérale incluant hépatosplénomégalie, cardiopathie, atteinte du système nerveux cérébral, atteinte pulmonaire, cutanée....etc

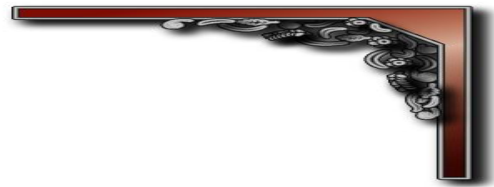
III. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de notre travail tous les malades ne remplissant pas les critères de Chusid et al. à savoir :

- Toute hyperéosinophilie inférieure à $1500/\text{mm}^3$ et/ou évoluant depuis moins de 6 mois.
- Toute hyperéosinophilie expliquée par une allergie, une parasitose, une dermatose, une maladie de système, une vascularite systémique ou une affection maligne (hémopathie maligne ou cancer).
- Les gastroentérites à éosinophiles et les pneumopathies chroniques à éosinophiles sans autres atteintes viscérales notamment cardiaques.

IV. Méthodologie du travail :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive sur une période de 6 ans, de janvier 2006 à janvier 2012, qui s'est basée sur l'étude des dossiers des patients. Nous avons relevé l'identité des patients, leur âge et leur profession, le motif d'hospitalisation, les antécédents, l'histoire de la maladie, le bilan paraclinique ayant permis le diagnostic du SHE, le traitement prescrit et l'évolution. Nous avons transcrit ses données sous forme d'observations cliniques détaillées. Nous avons ensuite essayé de comparer nos cas à ceux rapportés dans la littérature.



Résultats et observations



I. Cas n°1 :

Une patiente de 29 ans, était hospitalisée dans le service de médecine interne B en Avril 2011 pour dyspnée et altération de l'état général. Ses antécédents étaient marqués par une rhinite allergique. Elle n'a jamais été opérée hormis une césarienne et on ne lui reconnaissait pas d'habitudes toxiques ni de voyages en zones d'endémies parasitaires.

Elle présentait depuis un mois une sensation de pesanteur de l'hypochondre droit et une dyspnée stade III de la NYHA d'installation progressive dans un contexte d'altération de l'état général.

L'examen clinique notait une patiente apyrétique avec la présence d'un éclat de B2 au foyer pulmonaire, une sensibilité de l'hypochondre droit et une hépatomégalie homogène à 17cm. Il n'y avait pas de splénomégalie ni d'adénopathies superficielles.

Biologiquement, l'hémogramme montrait des leucocytes à $9500/\text{mm}^3$, dont $2700/\text{mm}^3$ d'éosinophiles, $4500/\text{mm}^3$ de PN et $2200/\text{mm}^3$ de lymphocytes ; une anémie à 8,5 g/dl, normochrome normocytaire arégénérative et les plaquettes à $332000/\text{mm}^3$. Le myélogramme montrait une moelle riche avec hyperplasie de la lignée éosinophile. On notait un syndrome inflammatoire biologique avec VS à 44mm/1^{ère} heure, CRP à 25 mg/l et une hyperalpha2globuline à l'électrophorèse des protides. Le bilan hépatique montrait des ALAT à 30 UI/l, ASAT à 56UI/l, une cholestase anictérique avec des GGT à 194UI/l, PAL à 233UI/l et la bilirubine totale à 7mg/l. La calcémie et la phosphorémie étaient normales.

L'échographie cardiaque révélait une tumeur flottante et appendue à l'oreillette gauche avec une HTAP à 73 mm Hg (Fig. 1). La TDM montrait une pleurésie bilatérale, un syndrome alvéolo-interstitiel associé à des adénopathies médiastinales antérieures et de la loges de Barety ainsi qu'une hépatomégalie homogène (Fig. 2).

La recherche de BK dans les crachats et le produit du tubage gastrique était négative, l'IDR était à 6mm. La biopsie étagée bronchique était non spécifique. L'enzyme de conversion de l'angiotensine était normale. La parasitologie des selles était négative, tout comme les sérologies des hépatites virales B, C et du VIH. Il n'y avait pas d'arguments en faveur d'une néoplasie : mammographie normale et fibroscopie digestive haute normale. Les Ig E totales étaient à 1,5 fois la normale et la vitamine B12 était normale. Les anticorps antinucléaire, les antiphospholipides et les ANCA étaient négatives de même que la cryoglobulinémie. La recherche de la mutation FIP1L1- PDGRFA (F/P) sur le sang périphérique par RT-PCR est revenue négative et l'immunophenotypage des lymphocytes T circulants par cytométrie en flux ne montrait pas de phenotype aberrant.

La patiente a été transférée dans le service de chirurgie cardio-vasculaire, où elle a bénéficié d'une résection de la tumeur de l'oreillette gauche avec à l'étude histologique la présence d'un matériel fibrino-cruorique. Les suites opératoires étaient simple mais avec l'aggravation de l'hyperéosinophilie qui était passé à 7300/mm³ puis à 7600/mm³.

Le diagnostic d'un syndrome hyperéosinophilique idiopathique était retenu. Une corticothérapie était prescrite initialement en bolus à raison de 500 mg de méthylprednisolone par jour pendant trois jours, relayé par prednisone per os à

raison de 1mg/kg/j pendant 6 semaines. L'évolution était marquée par l'amélioration clinique et la normalisation du taux des éosinophiles. Actuellement, la patiente est sous 20 mg/j de prednisone sans signes de rechute clinique ou biologique.

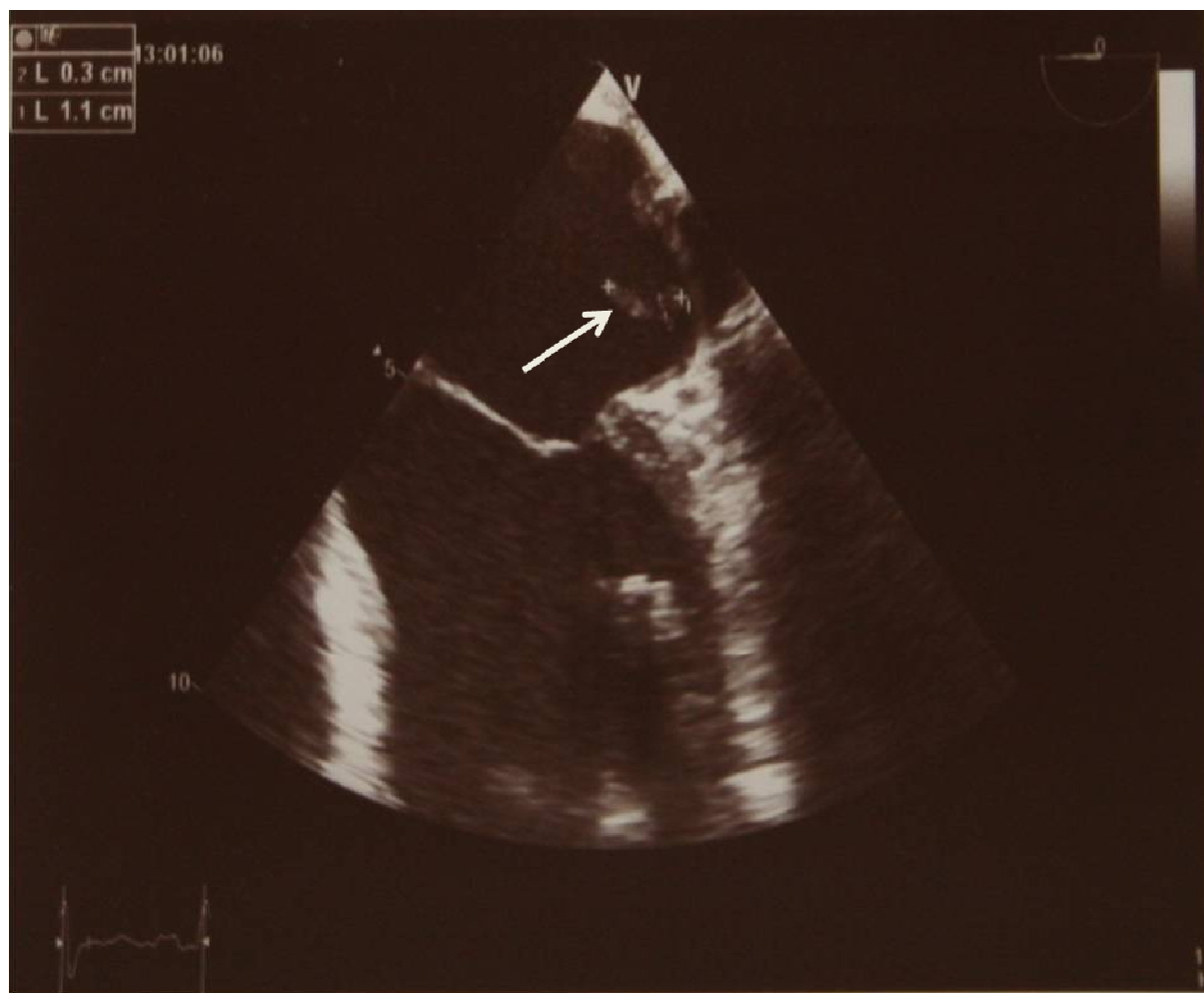


Fig 1 : Echocardiographie-Doppler œsophagienne montrant la présence au niveau de l'oreillette gauche de 2 thrombus serpentin mobile.

Image A

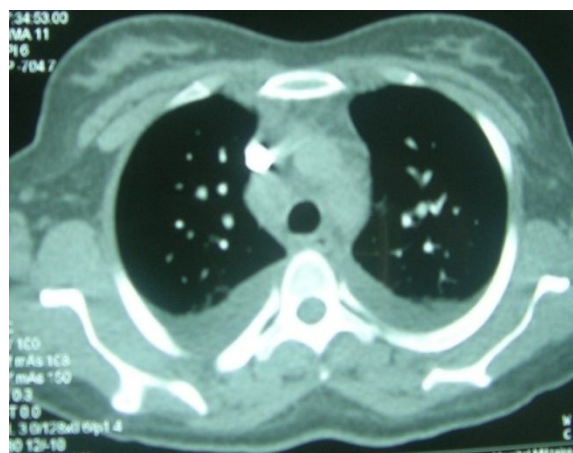


Image B



Image C

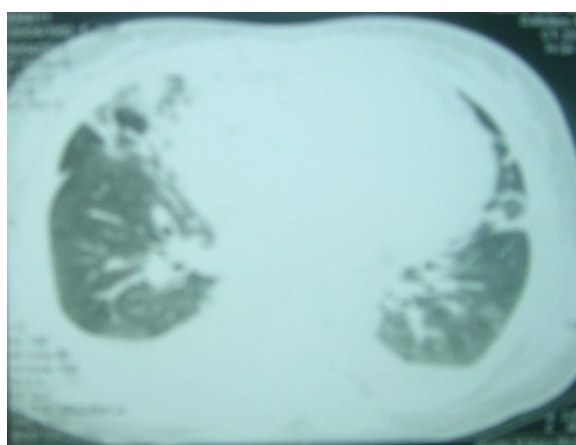


Fig 2 : TDM thoracique avec injection du PC montrant : image A pleuresie et adenopathies mediastinales, fig B dilataion de l'oreillette droite et image D sd alvelo-interstitiel.

II. Cas n°2 :

Une patiente de 41 ans aux antécédents d'asthme bronchique évoluant depuis 8 ans et rhinite allergique, était hospitalisée en Septembre 2007 pour dyspnée d'effort et des polyarthralgies d'allure inflammatoire. Il n'y avait pas de notion de séjour en zone tropicale.

Il présentait depuis 2 ans une exacerbation de sa symptomatologie respiratoire malgré une thérapeutique symptomatique adaptée (bronchodilatateurs et β_2 mimétique), avec des arthralgies d'allure inflammatoire, intéressant les grosses et les petites articulations. Le tout évoluait dans un contexte de conservation de l'état général et d'apyrexie.

L'examen clinique révélait une hépatomégalie, avec une flèche hépatique à 14 cm et une splénomégalie modérée. Il existait également une tachycardie à 117 bpm, un frottement péricardique, un éclat de B2 au foyer pulmonaire et des râles sibilants et crépitants pulmonaires.

Biologiquement, l'hémogramme notait des leucocytes à $10500/\text{mm}^3$ avec une hyperéosinophilie à $3900/\text{mm}^3$, des PN et des lymphocytes normaux. L'Hb était à 10,2g/dl et les plaquettes à $337000/\text{mm}^3$. Il n'y avait pas de syndrome inflammatoire : la VS était à 10 mm la 1^{ère} heure et la CRP à 2mg/l. L'électrophorèse des protéides sérique était normale et le TP à 65%. L'ionogramme, la fonction rénale et hépatique, la calcémie et la phosphorémie étaient normaux. La Rx du thorax montrait un élargissement médiastinal avec émoussement des culs-de-sac costo-diaphragmatiques (Fig. 3). La TDM thoraco-abdominale objectivait une hépato-splénomégalie homogène et des adénopathies médiastinales antérieures, latéro-aortique et rétro-cave de taille infra-centrimétrique. L'échocardiographie montrait une cardiopathie

dilatée biventriculaire avec des signes de bas-débit, la fraction d'éjection à 30%, ainsi qu'une insuffisance mitrale grade II, une insuffisance tricuspидienne grade III et une hypertension artérielle pulmonaire à 45 mm Hg.

Sur le plan étiologique de cette hyperéosinophilie massive, il n'y avait pas d'arguments en faveur d'une affection parasitaire, néoplasique ou d'hémopathie maligne. L'enzyme de conversion de l'angiotensine était normale, l'IDR à la tuberculine était à 7mm, la recherche du BK dans les crachats était négative. Le myélogramme montrait une moelle riche avec une lignée éosinophile hyperplasique. L'étude cytogénétique, l'immunophenotypage des lymphocytes T circulants étaient normales et la recherche de la mutation FIP1L1-PDGRFA (F/P) était revenue positive. Les IgE totales étaient normales. Les dosages de la vit B12 et tryptase étaient élevés. Les Ac anti nucléaires, ANCA et cryoglobulinémie étaient négatifs.

Devant ce tableau d'hyperéosinophilie sans étiologie retrouvée avec des manifestations pulmonaire, cardiaque, digestive, articulaire, des adénopathies médiastinales et abdominales profondes et la présence de la mutation F/P +, le diagnostic retenu était celui d'un SHE dans sa variante myéloïde.

La patiente a bénéficié d'une corticothérapie systémique, d'abord par méthylprednisolone en bolus pendant 3 jours (1g/j), puis per os (1mg/kg/j). L'évolution était marquée par l'amélioration spectaculaire des signes pulmonaires et articulaires et la normalisation du taux des éosinophiles lors du traitement d'attaque. Une corticodépendance était apparue au dessous de 20 mg de prednisone avec la réapparition d'une hyperéosinophilie à 5800/mm³. L'introduction de l'Imatinib mésylate à raison de 100 mg/j s'était soldée par l'amélioration clinique et la normalisation du taux des éosinophiles. La TDM

thoracique de contrôle était revenue normale avec disparition des adénopathies médiastinales. Par contre, l'échocardiographie de contrôle a objectivé la stabilité de la cardiomyopathie dilatée et de l'hypertension artérielle pulmonaire à 69 mm Hg.

Actuellement, la patiente est sous imatinib mésylate (Glivec®) 100 mg à raison de 1 cp/j après sevrage cortisonique, elle est également sous coversyl à raison de 2.5 mg/j et kardégic 160 mg à raison de 1 cp/j. Cliniquement, la patiente est en assez bon état général, l'examen clinique est sans particularité et l'hémogramme de contrôle révèle un taux des PNEos à 140/mm³.

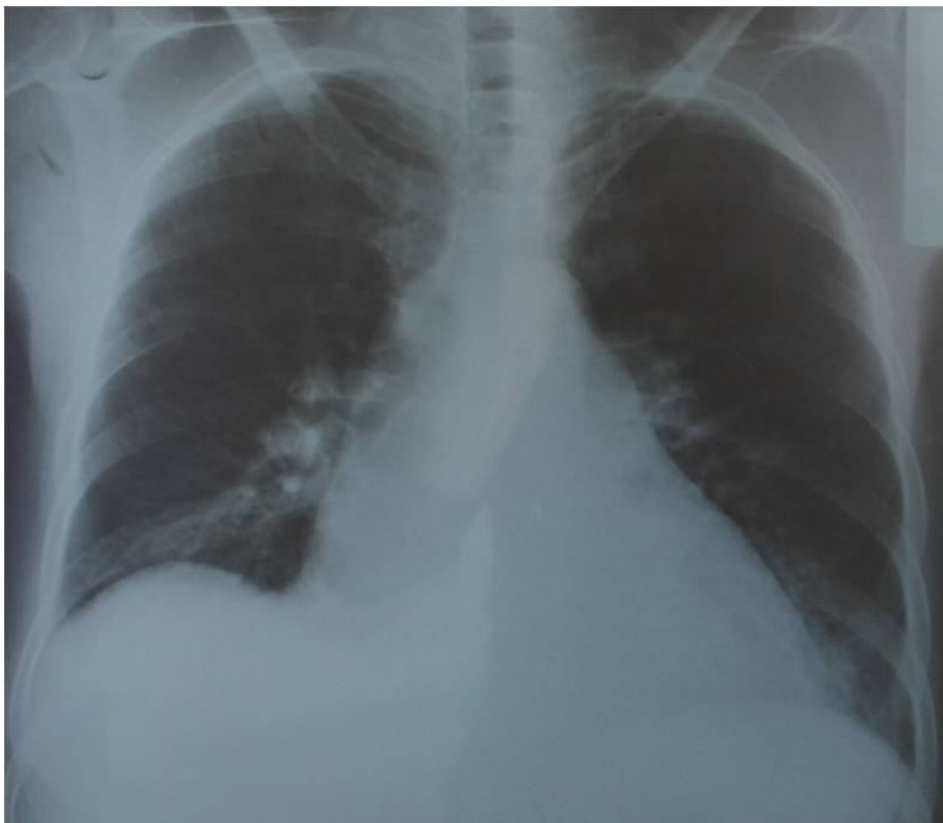


Fig 3 : Rx du thorax montrant l'élargissement médiastinal, ainsi que l'émoussement des culs-de-sac costo-diaphragmatique.

III. Cas n°3 :

Une femme de 43 ans, sans aucun facteur de risque cardiovasculaire et aux antécédents de plusieurs admissions en pneumologie pour décompensations respiratoires d'un asthme bronchique évoluant depuis 15 ans, était hospitalisée en cardiologie dans un tableau de dyspnée et d'insuffisance cardiaque globale révélant une cardiomyopathie dilatée. C'était lors d'un premier bilan biologique qu'une hyperéosinophilie massive était constatée, pour laquelle elle fut transférée en médecine interne en Janvier 2010.

L'interrogatoire ne relevait pas d'autres antécédents personnels ou familiaux notables et on ne lui reconnaissait pas d'habitudes toxiques ni de séjour récent en zone tropicale. Elle présentait depuis deux mois une altération de l'état général avec anorexie et amaigrissement de 5 kg et l'installation progressive d'une dyspnée stade III de la NYHA.

À l'examen clinique, on notait un souffle systolique d'insuffisance mitrale, un éclat de B2 au foyer pulmonaire, un syndrome d'épanchement pleural gauche de faible abondance, des râles sibilants aux deux champs pulmonaires et une hépto-splénomégalie homogène, sans fièvre.

Le bilan biologique retrouvait une hyperéosinophilie isolée à $5000/\text{mm}^3$, sans anomalies des autres lignées et sans syndrome inflammatoire (protéine C réactive $< 3 \text{ mg/l}$ et VS à $15 \text{ mm/1}^{\text{ère}} \text{ h}$). En visualisant les hémogrammes antérieurs et datant de plus de neuf mois, on constatait déjà une éosinophilie préexistante et des chiffres variant de 2000 à $3500/\text{mm}^3$. L'électrocardiogramme retrouvait une hypertrophie ventriculaire gauche et un bloc de branche gauche incomplet. Un complément échocardiographique confirmait la cardiomyopathie dilatée en objectivant une dilatation évidente du VG (35mm/m^2), une fraction

d'éjection à 35 % et une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) avec une pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS) à 60 mm Hg et un épanchement péricardique circonférentiel. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien mettait en évidence un épanchement pleural gauche sans lésion parenchymateuse ni embolie pulmonaire associée à un épanchement péricardique circonférentiel de 5mm non compressif et des nombreuses adénopathies médiastinales infra-centimétriques. La ponction pleurale montrait un liquide citrin, inflammatoire, riche en protides (40 g/l) avec une cellularité riche en majorité de polynucléaires éosinophiles (75 %). Les examens microbiologiques et la recherche de cellules malignes étaient négatifs.

Dans le cadre du bilan étiologique de cette hyperéosinophilie, toutes les explorations à visée infectieuse (recherche de mycobactéries dans les expectorations, examens parasitologiques des selles, hémocultures, examen cytobactériologique des urines, sérologies VIH et des hépatites B et C, lavage bronchioloalvéolaire avec analyse microbiologique) étaient sans anomalies. Une cause néoplasique était écartée sur les données de l'échographie abdominale, du scanner thoraco-abdomino-pelvien, de la mammographie et de la fibroscopie digestive, de même qu'une hémopathie sur les données des explorations médullaires (myélogramme, analyse cytogénétique et biopsie de moelle) qui montraient une moelle réactionnelle et inflammatoire avec une nette hyperéosinophilie. Les IgE totales étaient élevées. Les dosages de vitamine B12 et tryptase étaient normaux. Un bilan immunologique négatif (anticorps antinucléaires, anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles et la cryoglobulinémie) permettait d'éliminer une maladie auto-immune et une vascularite.

Le diagnostic retenu était celui d'un SHE idiopathique. Une corticothérapie par méthylprednisolone (1 g) pendant trois jours, relayée par de la prédnisone orale (1 mg/kg/j) ne permettait pas une amélioration complète de l'éosinophilie qui demeurait persistante ($2000/\text{mm}^3$) malgré le maintien de la prédnisone orale à la même dose pendant plus de six semaines. En aucun moment, l'éosinophilie ne s'était normalisée. La patiente présentait une récurrence clinique (dyspnée et douleurs thoraciques positionnelles) et biologique (aggravation de l'éosinophilie à $3500/\text{mm}^3$) dès que la corticothérapie était diminuée à moins de 20 mg/jour. Compte tenu de cette corticorésistance, une recherche du transcrite de fusion FIP1L1—PDGFRA_ (F/P) sur le sang périphérique par RT-PCR était réalisée. En l'attente du résultat, un traitement par imatinib mésylate était débuté à la dose de 100 mg/jour, tout en maintenant une corticothérapie orale à la dose de 60 mg/jour de prédnisone. Sous ce traitement, on notait une quasidisparition de la symptomatologie cardiorespiratoire et de l'hyperéosinophilie sanguine en moins d'une semaine, ainsi qu'une très nette amélioration des anomalies morphologiques initiales (TDM et échocardiographie) justifiant la dégression de la corticothérapie orale. A posteriori, le transcrite de fusion FIP1L1—PDGFRA_ (F/P) était revenu négatif, et les techniques complémentaires d'hybridation en immunofluorescence in situ (FISH) pour la détection de la microdélétion en 4q12, de même que la recherche du profil lymphocytaire sanguin aberrant par cytométrie en flux ou d'une clonalité T étaient également négatives. Compte tenu de l'évolution qui demeurait très favorable, le traitement par imatinib était maintenu à la dose de 100 mg/jour, et la corticothérapie diminuée progressivement jusqu'à sevrage définitif avec un suivi de 18 mois par rapport au début du traitement. La surveillance échocardiographique ne montrait ni épanchement péricardique ni atteinte myocardique, avec toutefois la persistance

d'une dilatation moins marquée du VG (25mm/m²) et une amélioration de la fraction d'éjection à 45 % qui restait stationnaire et sans retentissement particulier sur la qualité de vie.

IV.Cas n°4 :

Un patient âgé de 41 ans était hospitalisé en mai 2009 pour purpura. Dans ses antécédents pathologiques on retrouvait la notion d'une rhinite allergique sans notion de prise médicamenteuse ni de séjour dans une zone tropicale.

L'histoire de la maladie remontait à 6 mois par l'installation de douleur au niveau de la fosse iliaque gauche avec épisodes de diarrhées 3 à 4 selles/jour non glairo-sanglantes. Il rapportait également des épisodes récidivant d'œdème de la face et des paupières régressant en 1 à 2 jours et des taches purpuriques des membres inférieurs. Cette symptomatologie récidivante évoluait dans un contexte de conservation de l'état général et d'apyrexie.

L'examen à l'admission trouvait un patient en bon état général, ses conjonctives étaient bien colorées et apyrétique à 37°C. Il existait des taches purpuriques des jambes avec la constatation au cours de l'hospitalisation, d'un angio-œdème de la face (Fig. 5 et 6). On notait une sensibilité du flanc et de la fosse iliaque gauche sans hépatomégalie ni splénomégalie. Les bruits du cœur étaient bien perçus et il existait un souffle systolique de 2/6 au foyer mitral. L'examen des aires ganglionnaires objectivait des petites adénopathies axillaires et occipitales.

Biologiquement, on notait un syndrome inflammatoire modéré avec une VS à 27mm la 1^{ère} heure, CRP à 32,9 mg/l, l'électrophorèse des protides montrait une hyper-gammaglobulinémie polyclonale à 41g/l. L'hémogramme montrait une Hb à 14,8 g/l, les plaquettes à 331 000/mm³, les leucocytes à 7200 /mm³ dont 1400 /mm³ d'éosinophiles, 3700/mm³ de PNN et 1900/m³ de lymphocytes. Le taux d'éosinophiles était monté en cours d'hospitalisation à 3400/mm³. L'étude du frottis sanguin était sans particularité. L'ionogramme, la fonction rénale et hépatique étaient normaux et le taux de LDH était normal à 185 u/l. Le myélogramme montrait une réaction éosinophile sans autres anomalies. La BOM montrait une infiltration par des cellules éosinophiles sans cellules suspectes. L'examen parasitologie des selles était négatif.

La Rx des poumons montrait un syndrome interstitiel confirmé par la TDM thoraco-abdominale qui montrait en plus l'existence d'adénopathie non nécrotique médiastinales antérieures, rétro péritonéales et mésentérique. La recherche du BK dans les crachats était négative, l'IDR était positive à 8 mm et l'étude du liquide du lavage broncho alvéolaire avec étude histologique des biopsies étages ne montrait pas d'anomalies spécifiques.

La biopsie d'une adénopathie axillaire montrait une infiltration par des cellules éosinophiles sans signes évocateurs de lymphome. Les Ac antinucléaire, anti DNA natifs, anti mitochondries, anti muscle lisse et les ANCA étaient négatifs de même que la Cryoglobulinémie.

L'ECG inscrivait un rythme sinusal sans trouble de la repolarisation ni hypertrophie ventriculaire. L'échocardiographie était sans particularité en dehors d'une bicuspidie des sigmoïdes aortiques.

La colonoscopie était sans anomalie, les biopsies systématiques étaient non spécifiques. La gastroscopie montrait une antro-bulbite érosive.

Par ailleurs, la sérologie de l'HVB et C était négative, le bilan thyroïdien était normal, tout comme les marqueurs tumoraux (CA 19 – 9, ACE, Alpha foeto-protéine, CYFRA, PSA, thyroglobuline). La recherche du transcrit FIP1L1 –PDGRFA était négative et l'immunomarquage des lymphocytes T n'a pas montré de profil aberrant. L'étude de la clonalité des lymphocytes T n'a pas pu être pratiquée.

L'association d'une hyperéosinophilie manifeste à 3400/mm³ et d'une hyper-gamma-globulinémie polyclonale à une atteinte cutanée (purpura, angio-oedème), pulmonaire à type de syndrome interstitiel, digestive (douleur abdominal avec épisodes de diarrhée) et des polyadénopathies d'allure réactionnelles sans cause apparente permettait de retenir le diagnostic de syndrome hyperéosinophilique dans sa variante lymphoïde.

Le patient était traité par prednisone 1 mg/kg/j ce qui a entraîné la régression totale de la symptomatologie. La corticothérapie a été poursuivie à dose dégressive pendant 2 ans. A son arrêt, on assistait à une élévation du taux des éosinophiles à 900/mm³ sans signes d'atteinte cutanée ni digestive, ce qui avait justifié le maintien d'une corticothérapie par 7,5 mg de prednisone.



Fig 4 : Image représentant des taches purpuriques au niveau des membres inférieurs.



Fig 5 : Image représentant l'angio-œdème de la face observée au cours de l'hospitalisation.

V. Cas n°5 :

Un patient de 32 ans, était hospitalisé en Mai 2006 dans un tableau de dyspnée avec toux. Ses antécédents étaient marqués par un ulcère gastrique traité. Il n'y avait pas de notion de terrain allergique ni de séjours en zone tropicale. Il n'a jamais été opéré et on lui reconnaissait pas d'habitudes toxiques ni de cas similaires dans la famille.

Il présentait depuis 4 mois une dyspnée nocturne stade II de la NYHA avec une toux permanente accompagnée d'expectorations blanchâtres. Le tout évoluant dans un contexte d'amaigrissement chiffré à 5 kg en 4 mois et d'apyrexie. L'examen clinique était sans particularité.

Au plan biologique, on notait une Hyperéosinophilie à $1600/\text{mm}^3$ sans anomalie des autres lignés, l'Hb à 14,5g/dl et les plaquettes à $252000/\text{mm}^3$. La VS était à 3 mm/1^{ere} heure et la CRP à 2 mg/l. L'électrophorèse des protides montrait une hyper-gamma-globulinémie à 13,2g/l. La fonction rénale et hépatique était normale et le TP était à 81%. La calcémie était à 90mg/l et la phosphorémie à 34mg/l. L'ECG montrait un bloc de branche droit et l'échocardiographie objectivait une hypertrophie auriculaire droite. La Rx du thorax et la TDM thoraco-abdominale étaient sans particularité.

Devant cette hyperéosinophilie massive, une cause infectieuse était éliminée devant l'absence de BK dans les crachats, l'IDR était à 7mm, la parasitologie des selles, les sérologies des hépatites B, C et du VIH étaient négative. Une cause néoplasique était écarté par une échographie abdominale, la TDM thoraco-abdomino-pelvienne et la fibroscopie digestive. Le myélogramme et la biopsie ostéo-médullaire montraient une moelle riche avec hypercellularité éosinophile. Une cause auto-immune était éliminée par le dosage des anticorps

anti-nucléaire, anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles, des antiphospholipides et la cryoglobulinémie, qui étaient revenues normales. La vit B12 était normale et le dosage de la tryptase n'a pas été fait. Les IgE totales étaient élevées à 44000UI/l.

La recherche de la mutation FIP1L1-PDGRFA sur le sang périphérique par RT-PCR était revenue négative, par contre l'immunophénotypage des lymphocytes T circulants par cytométrie en flux montrait un profil LT4 aberrant CD3 -, CD4 +, CD8 +.

Le diagnostic d'un syndrome hyperéosinophilique dans sa variante lymphoïde était posé. Une corticothérapie par prednisone à 40 mg/j a été prescrite, on assistait à une amélioration de sa symptomatologie pulmonaire ainsi que la normalisation du taux des éosinophiles. Le patient a été perdu de vue.

VI. Tableau récapitulatif : Tableau I

	Age	Sexe	ANTCD	Clinique	Biologie	Transcrit F/P	Immuno-phénotypage	Traitement	Evolution
Cas n°1	29 ans	F	Rhinite allergique	. ICGlobal (masse de OG) . ADP médiastinales	EO : 2700/mm ³ Hb : 8,5g/dl VS : 44 mm CRP : 25 mg/l	négatif	NI	. Résection thrombus OG + corticoïde	favorable
Cas n°2	41 ans	F	. Asthme . Rhinite allergique	. Aggravation de l'asthme . Polyarthralgies inflammatoire . HSMG	.EO : 3900/mm ³	positif	NI	Imatinib Mesylate	favorable
Cas n°3	43 ans	F	Asthme bronchique	. Cardiomyopathie dilatée . AEG . HSMG	EO : 5800/mm ³	négatif	NI	Imatinib Mésylate	favorable
Cas n°4	41 ans	H	Rhinite allergique	. Angio-œdème + purpuras . Diarrhée .ADP axillaires et occipitales	EO : 3400/mm ³ Hyper-γ-globuline polyclonale	négatif	négatif	Corticoïde	favorable
Cas n°5	32 ans	H	Pas d'ATCD	Dyspnée nocturne + toux Amaigrissement	EO : 1600/mm ³ Hyper-γ-globuline polyclonale	négatif	phénotype aberrant CD3-, CD4+, CD8+	Corticoïde	favorable



Discussion



I. Physiopathologie :

A.Rappel Physiologique :

1. Origine de la lignée éosinophile :

Voici plus d'un siècle, en 1879, Paul Ehrlich [10] décrivait une cellule originale par ses propriétés tinctoriales et son noyau bilobé. Il lui donna le nom d'éosinophile, car elle avait une affinité particulière pour les colorants acides comme l'éosine.

Les éosinophiles sont produits dans la moelle osseuse à partir de cellules souches hématopoïétiques multipotentes. L'orientation de la différenciation vers la lignée éosinophile dépend principalement de 3 facteurs de transcription GATA-1 (famille des facteurs à doigt de Zinc), PU.1 et C/EBP α et β (CCAAT/*enhancer-binding protein family*). GATA.1 est le facteur de transcription le plus important dans la différenciation éosinophile. Son site de fixation, palindromique, est retrouvé dans les régions régulatrices des gènes spécifiques de l'éosinophile. La délétion chez la souris de ce site de fixation à GATA-1 abolit spécifiquement la lignée. Si les facteurs de transcription sont indispensables à l'engagement dans la lignée éosinophile, la maturation finale et le relargage médullaire sont sous la dépendance de l'IL-3, le *granulocyte macrophage-colony stimulating factor* (GM-CSF) et plus spécifiquement l'IL-5, dont la chaîne α du récepteur n'est pratiquement exprimé que par l'éosinophile [11].

Les caractéristiques morphologiques spécifiques des PNE n'apparaissent qu'à un stade tardif (myélocytes), correspondant à la synthèse et l'accumulation dans les granules des fameuses protéines cationiques : la protéine basique majeure (MBP), la protéine cationique de l'éosinophile (ECP), la neurotoxine

dérivée de l'éosinophile (EDN) et la peroxydase de l'éosinophile (EPO). L'EPO et l'isoforme 2 de la MBP sont spécifiques de la lignée éosinophile [11].

2. Mobilisation et domiciliation des éosinophiles :

En condition physiologique, après un séjour dans la circulation sanguine inférieur à 24H, les PNE sont recrutés préférentiellement vers le tractus gastro-intestinal, les glandes mammaires, l'utérus et le thymus (figure 7). Cette domiciliation est principalement due à la chimiokine éotaxine-1 (ou CCL 11) [11]. Cette dernière, majoritairement produite par les cellules épithéliales, peut être sécrétée aussi par les mastocytes, les macrophages alvéolaires, les éosinophiles eux-mêmes, les fibres musculaires lisses bronchiques et l'endothélium vasculaire. Elle est le facteur clé de la domiciliation homéostatique des éosinophiles vers de nombreux tissus *via* son récepteur CCR3.

D'autres molécules d'adhérence (sélectines, intégrines) contrôlent la margination, la diapédèse et la localisation tissulaire des PNE. C'est la combinaison entre ces différents facteurs qui déterminera la présence ou non d'une migration tissulaire et le type de tissu infiltré.

De nombreuses autres molécules, pour lesquelles l'éosinophile exprime des récepteurs membranaires, sont dotés de propriétés chimioattractantes, et/ou activatrices : fractions du complément activé, PAF (platelet activating factor), anaphylatoxines, métabolites de l'acide arachidonique comme les leucotriènes et les prostaglandines, ou encore histamine [12, 13].

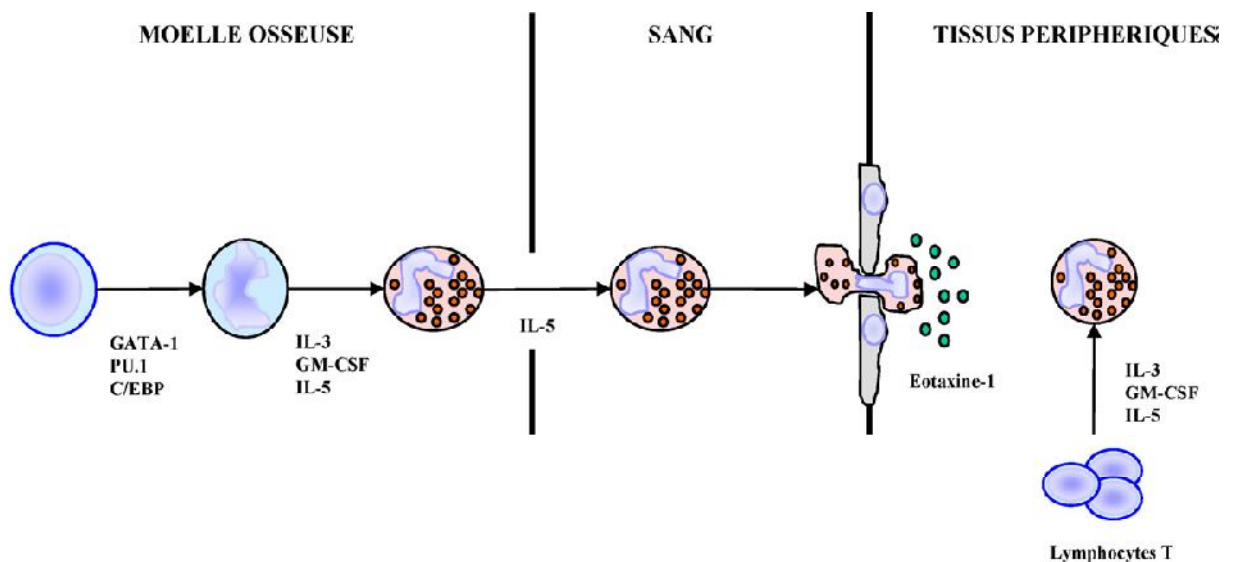


Fig. 6 : Physiologie du polynucléaire éosinophile. Les polynucléaires éosinophiles se développent dans la moelle osseuse sous le contrôle de facteurs de transcription avec au premier rang GATA-1. Les cytokines IL-3, IL-5, GM-CSF régulent l'expansion des éosinophiles. La migration vers le sang est particulièrement influencée par l'IL-5. Le passage vers les tissus périphériques par diapédèse est sous la dépendance d'interactions cellulaires avec les cellules endothéliales via des molécules d'adhésion et des chimiokines dont l'éotaxine-1, spécifique des éosinophiles. La survie tissulaire des éosinophiles, largement supérieure à celle des autres polynucléaires, est en partie sous la dépendance de l'IL-3, de l'IL-5 et du GM-CSF[art7].

3. Morphologie, structure et contenu des polynucléaires éosinophiles : [14-16]

L'éosinophile, à la sortie de la moelle osseuse, est une cellule au stade terminal de différenciation. Il s'agit d'une cellule d'un diamètre moyen de 12 µm, caractérisée par un noyau généralement bilobé, en bissac, et la présence de granules spécifiques intra-cytoplasmiques ellipsoïdaux, colorés en rouge orangé par l'éosine.

Ces granules apparaissent au stade de myélocyte et se développent à partir de granules lysosomiaux. Ils contiennent différentes protéines cationiques : la protéine basique majeure (MBP), la protéine cationique de l'éosinophile (ECP), la neurotoxine dérivée de l'éosinophile (EON ou EPX) et la peroxydase de l'éosinophile (EPO). Ces protéines cationiques ont une fonction majeure dans la défense antiparasitaire, mais contribuent aussi aux lésions tissulaires dans nombre de pathologies comportant une éosinophilie.

D'autres granules, dits granules primaires se développent en corps cytoplasmiques uniformément denses; ils contiennent la lysophospholipase ou protéine du cristal de Charcot-Leyden. On distingue un troisième type de granules, plus petits, se formant dès le stade de métamyélocyte, dont le nombre augmente avec le stade de maturation, et contenant de nombreuses enzymes comme l'arylsulfatase-B et la phosphatase acide [17].

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 :

- médiateurs lipidiques, notamment le PAF (platelet activating factor), le LTC₄, ainsi que des prostaglandines
- cytokines, chimiokines, facteurs de croissance
- neuropeptides, en particulier le vaso intestinal peptide (VIP) et la substance P Qui interviennent dans les réactions inflammatoires
- dérivés du métabolisme oxydatif (anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène, Oxygène singulet).

4. Molécules de surface :

a. Molécules d'adhérence :

Les selectines sont impliquées dans l'étape de roulement de l'éosinophile à la surface de l'endothélium vasculaire. La L-selectine est exprimée constitutivement par l'éosinophile et lui permet d'interagir avec les molécules Glycam-1, MadCAM-1 (*Mucosal Addressin Cellular Adhesion Molecule*) et CD34 présentes à la surface des cellules endothéliales. L'éosinophile interagit aussi avec la P-sélectine de l'endothélium *via* la glycoprotéine sialylée PSGL-1 [18].

Les intégrines font aussi partie des molécules membranaires de l'éosinophile ayant pour ligands des récepteurs de la famille des immunoglobulines. La liaison intégrine-récepteur résultante est de plus forte affinité que la liaison selectine-ligand et renforce l'adhérence de la cellule à l'endothélium. Les éosinophiles expriment des intégrines $\beta 1$, $\beta 2$ et $\beta 7$ [19].

L'ensemble de ces molécules d'adhérence permet donc le roulement et l'attachement de l'éosinophile à la surface de l'endothélium et facilite aussi le passage à travers celui-ci.

b. Récepteurs (Rc) pour les fragments Fc des immunoglobulines (Ig)

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

L'Ig A est connue pour être un des plus puissants signaux physiologiques de dégranulation de l'éosinophile et est susceptible d'induire, après liaison à ses récepteurs, diverses fonctions effectrices telles que la cytotoxicité dépendante des anticorps ou ADCC, la phagocytose ou la libération de médiateurs solubles. En effet, les éosinophiles humains expriment 5 types de récepteurs capables de lier les IgA, dont le plus étudié est le récepteur CD89 ou Fc α RI[20].

L'IgE est également capable d'entraîner la dégranulation des éosinophiles en se fixant à deux types de Fc récepteurs. L'éosinophile exprime en effet un récepteur de haute affinité pour l'IgE, le Fc ϵ RI qui existe essentiellement sous forme d'un pool intracellulaire localisé dans les granules de l'éosinophile et qu'il peut être exporté à la membrane après activation et un récepteur de basse affinité, le Fc ϵ RII (CD23) qui n'appartient pas à la superfamille des immunoglobulines mais est une lectine [21,22].

De même que pour les récepteurs à l'IgE, l'éosinophile porte aussi à sa surface des récepteurs de haute et basse affinité pour l'IgG. Certains sont présents à l'état basal et d'autres n'apparaissent qu'après activation. Le récepteur de basse affinité présent sur les éosinophiles est le Fc γ RII (CD32)[23].

c. Rc pour le complément :

L'éosinophile est capable d'interagir avec divers médiateurs de la réponse inflammatoire, notamment avec les protéines du complément. Les anaphylatoxines C3a et C5a sont de puissants chimioattractants pour les éosinophiles [24]. Elles se fixent à des récepteurs à 7 domaines transmembranaires et provoquent l'activation cellulaire en induisant une élévation du calcium intracellulaire. Cette activation provoque la libération de radicaux libres et la dégranulation. Des récepteurs pour d'autres fragments du complément sont aussi exprimés par l'éosinophile. Le CR1 (CD35) est reconnu par le C3b et le C4b et le CR3 (CD11b/18) par iC3b. Le CR3 est très impliqué dans l'adhésion de l'éosinophile à l'endothélium, car il a également pour ligand Icam-1. Un récepteur pour le C1q a aussi été identifié sur l'éosinophile.

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

d. Rc pour les cytokines :

De nombreux récepteurs pour les cytokines sont exprimés par l'éosinophile (*figure 2*). Ces récepteurs lui permettent de dialoguer avec l'environnement extracellulaire sous la forme d'une libération de médiateurs cytotoxiques mais aussi en entraînant une neosynthèse de cytokines.

Les éosinophiles expriment les récepteurs des hématopoïétines IL-3, IL-5 et GM-CSF [25]. Ce sont des récepteurs hétérodimeriques formés de 3 chaînes α spécifiques et d'une chaîne β (CD131) commune. Elle exprime également des Rc pour l'IL2, IL4, IL9, IL12, IL13, IL15 et IL18 [26].

Des récepteurs appartenant à la superfamille des récepteurs de l'interféron (IFN) sont présents à la surface des éosinophiles notamment des récepteurs pour l'IFN γ [27, 28] et pour l'IFN α [29]. De nombreux membres de la superfamille du récepteur au TNF (*Tumor Necrosis Factor*) ont été mis en évidence à la surface des éosinophiles. Cette famille comprend les 2 récepteurs au TNF α I et II ainsi que certaines molécules de costimulation (*cf. infra*). L'éosinophile exprime aussi des récepteurs pour le *Transforming Growth Factor* (TGF) β , les récepteurs TGF β RI et RII [30]. Le TGF est capable d'induire le chimiotactisme des éosinophiles à faibles doses [31] tandis qu'à fortes doses, il exerce plutôt des effets inhibiteurs tels que l'induction de l'apoptose *via* une inhibition des effets de l'IL-3, de l'IL-5 et du GM-CSF [31].

e. Rc de chimiokines :

Le recrutement tissulaire des éosinophiles au niveau du site de l'inflammation s'effectue sous la dépendance de cytokines mais surtout sous la dépendance de chimiokines. Ces chimiokines exercent leurs actions *via* des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à des protéines G. Les principaux récepteurs de chimiokines exprimés par les éosinophiles sont le CCR3, le CCR1, le CCR2 et le CXCR3.

L'expression du CCR3 le rend capable de migrer sous l'action de l'eotaxine (CCL11), MCP-4 (*Monocyte Chemotactic Protein*) (CCL13) et Rantes (CCL5) [26]. Le CCR1 lie également Rantes et peut lier MIP-1 α : *Monocyte inflammatory protein* (CCL3) et MCP-3 (CCL7).

Le CCR2 est le récepteur de MCP- 1 (CCL2). Il a été retrouvé sous forme d'ARN messager et de protéine transmembranaire sur ces cellules [32]. Le CXCR3 est préférentiellement exprimé par les lymphocytes actifs ou mémoire

mais existe aussi sur les éosinophiles et à pour ligand $\text{INF}\gamma$ IP-10 (*INF γ -inductible Protein-10*) et l' $\text{INF}\gamma$. Son expression à la surface est diminuée par l'IL-10 et augmentée par l'IL-2.

f. Molécules de Co-stimulation :

L'éosinophile a la capacité d'exprimer le CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) de classe II ou HLA-DR, chez l'homme [33]. En effet, les éosinophiles de sujets sains n'expriment pas cette molécule mais lorsque les cellules sont mises en culture avec des cytokines spécifiques telles que l'IL-3, l'IL-4 ou l' $\text{INF}\gamma$, elle est induite à leur surface. Par contre, les éosinophiles des voies aériennes des sujets asthmatiques expriment spontanément le HLA-DR [33].

Les éosinophiles expriment aussi des molécules de costimulation telles que CD40 et CD40L [34] leur permettant de dialoguer avec d'autres cellules comme les lymphocytes T ou B. De plus, l'engagement de ces molécules joue également un rôle dans leur propre survie en induisant la libération de GM-CSF.

g. Rôle de médiateurs lipidiques :

L'éosinophile est connu pour être une importante source de médiateurs lipidiques dont il exprime certains récepteurs à sa surface. Ces médiateurs lipidiques jouent, de façon identique aux chimiokines, un rôle dans le recrutement cellulaire au site de l'inflammation. Le PAF (*Platelet Activating Factor*) et les leucotriènes LTB₄, D₄ et E₄ constituent les médiateurs lipidiques les plus puissants synthétisés par l'éosinophile [35].

h. Marqueurs de l'éosinophile activé :

L'éosinophile actif se distingue par l'expression de marqueurs membranaires lui conférant un phénotype particulier. Sous l'influence de divers facteurs, notamment des cytokines telles que l'IFN γ [27], les récepteurs pour le fragment Fc des IgG, Fc γ RI (CD64) et Fc γ RIII (CD16) sont induits à la surface. De même, le Fc ϵ RI, stocké dans les granules de l'éosinophile au repos, voit son expression membranaire augmentée en présence d'IgE elle-même.

Le CD69 apparaît à la surface des éosinophiles de patients hypereosinophiliques après une stimulation par le PAF ou l'IL-5 [36]. Le CD69 et CD95 sont capables d'induire l'apoptose des éosinophiles. Le CD54 (Icam-1) comme la molécule HLA-DR ne sont pas exprimés par les éosinophiles du sang circulant mais ont été trouvés sur des éosinophiles tissulaires [37]. Certaines cytokines pro inflammatoires comme l'IL-3, l'IL-5 et le GM-CSF associées au TNF α ont provoqué l'induction de CD54 (Icam-1) tandis qu'une synergie entre l'IL-3 et l'IFN γ a entraîné l'expression d'HLA-DR sur les éosinophiles circulants [37]. L'IL-3, le TNF α et le GM-CSF sont aussi capables d'induire le CD4 sur les éosinophiles [38].

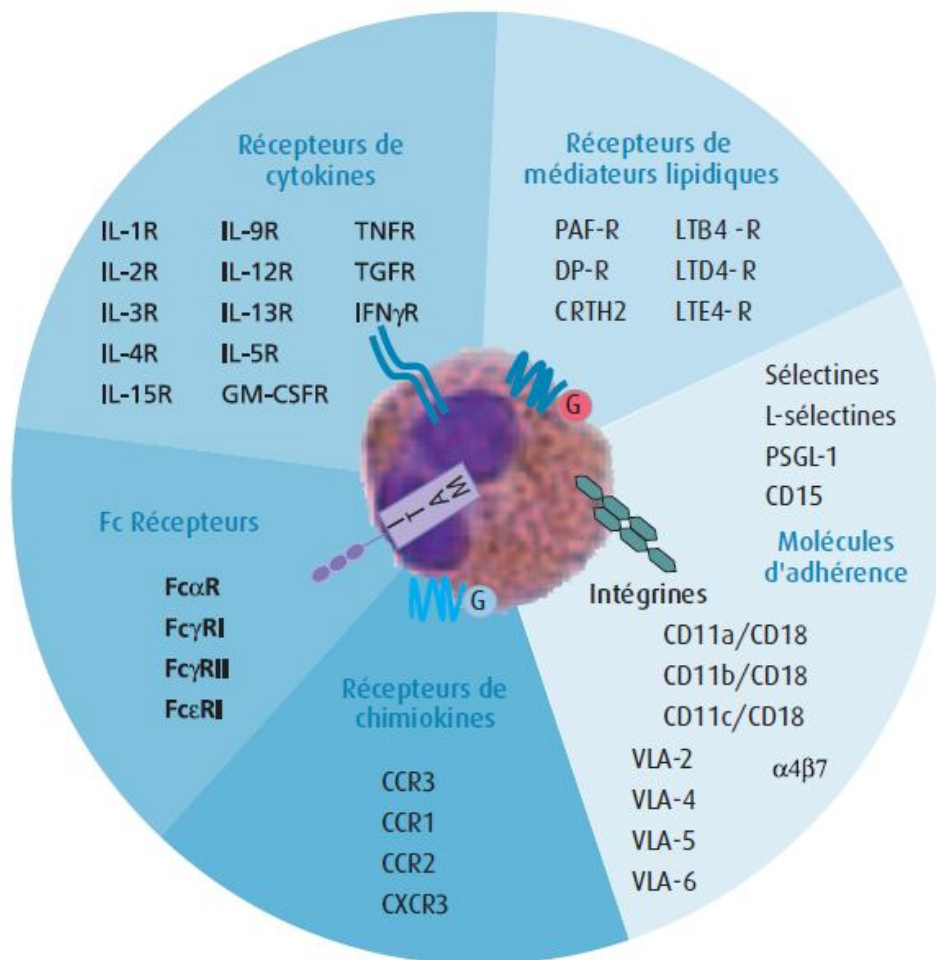


Figure 7

Principaux récepteurs membranaires des éosinophiles

Les éosinophiles expriment des récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines, des récepteurs de cytokines, de chimiokines, des récepteurs de médiateurs lipidiques (LT: leucotriènes; PAF: Platelet Activating Factor; DP-R: récepteur de la PGD₂), des récepteurs de facteurs de croissance ainsi que des molécules d'adhérence.

5. Fonctions des éosinophiles :

L'ensemble des récepteurs exprimés par l'éosinophile en fait une cellule cible privilégiée pour de nombreux facteurs. Ces facteurs sont susceptibles d'induire l'activation cellulaire ce qui conduit à la libération de ses médiateurs intracellulaires. L'activation de l'éosinophile se traduit tout d'abord par des modifications morphologiques qui entraînent une diminution de sa densité cellulaire et l'apparition de vacuoles dans son cytoplasme. L'éosinophile actif devient alors "hypodense", état qui le distingue de l'éosinophile non actif, de densité normale, dit "normodense". L'éosinophile peut libérer ses médiateurs granulaires de 2 façons. En effet une activation modérée conduit à la libération sélective des protéines de granules grâce à la mise en œuvre de vesiculotubules. Ce procédé sans dommage pour l'éosinophile est appelé *piecemeal degranulation*. Par contre une hyperactivation conduira à la lyse de l'éosinophile, processus délétère pour la cellule. Les multiples effets de ces médiateurs confèrent à l'éosinophile des fonctions cytotoxiques, pro-inflammatoires et immunomodulatrices [26]

a. Fonction cytotoxique :

Les éosinophiles exercent leurs fonctions antiparasitaires *via* un mécanisme de cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) conduisant à la libération de protéines cationiques MBP, ECP, EDN et EPO. Cette libération varie selon le stimulus agissant sur l'éosinophile. En effet, la stimulation de la cellule par de l'IgA induit la libération d'EPO et d'ECP, dont la toxicité sur les larves de *Schistosoma mansoni* a été démontrée [39]. L'IgE, sous forme complexée soit par des anticorps anti-IgE soit par des parasites recouverts d'IgE, entraîne la

libération d'EPO [40] tandis que la stimulation par de l'IgG libre quant à elle de l'ECP et de l'EDN.

Cependant le mécanisme de cytotoxicité n'a pas que des effets bénéfiques sur les cellules de l'hôte. En effet, les protéines cationiques libérées possèdent des effets toxiques sur les cellules de l'épithélium respiratoire ou intestinal.

Bien que la défense antiparasitaire soit la principale fonction attribuée à l'éosinophile, celui-ci est également capable d'exercer des fonctions antibactériennes et antivirales. En effet, les éosinophiles peuvent participer efficacement à la défense antibactérienne en tuant les bactéries à Gram négatif *via* un mécanisme oxygène-dépendant. Les éosinophiles possèdent aussi une action antivirale. En effet, une diminution de l'infectivité du virus respiratoire syncytial est observée en présence d'éosinophiles grâce à l'effet antiviral de l'ECP et de l'EDN [41].

b. Fonction pro-inflammatoire :

Le rôle pro-inflammatoire des éosinophiles a été mis en évidence dans des pathologies comme l'asthme [42], l'allergie ou encore certaines atteintes cutanées ou digestives telles que la gastroentérite à éosinophiles.

Les éosinophiles sont recrutés au site de l'inflammation, d'une part grâce à l'interaction de leurs molécules d'adhérence avec l'endothélium, d'autre part sous l'influence de facteurs chimiotactiques responsables de leur migration. Au niveau tissulaire, ils sont alors capables de moduler la réponse inflammatoire en libérant des cytokines, des chimiokines, des espèces activées de l'oxygène ou encore des médiateurs lipidiques. En effet, les cytokines telles l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8, le TNF α et le TGF α et β participent au recrutement d'autres cellules

inflammatoires et au développement de la fibrose. L'IL-3, l'IL-5 et le GM-CSF retardent l'apoptose des éosinophiles localement et contribuent ainsi au maintien de la réponse inflammatoire.

Les dommages tissulaires apparaissant au cours de l'inflammation sont la résultante de l'action conjuguée des protéines de granules, des radicaux oxygénés toxiques et du LTC₄ qui accroît la perméabilité vasculaire et la sécrétion de mucus. En produisant leurs propres facteurs chimioattractants tels que l'eotaxine, Rantes ou encore le PAF, les cellules favorisent le recrutement d'autres éosinophiles et leucocytes, ce qui a pour effet d'amplifier la cascade inflammatoire [26].

c. Fonction immunomodulatrice :

L'éosinophile participe également à la régulation de la réponse immune. En effet, il exprime à sa surface des molécules qui lui permettent d'interagir avec les lymphocytes T telles que le CMH de classe II [33] ou encore le CD4.

Le CMH de classe II confère à l'éosinophile la capacité de présenter l'antigène et d'induire la prolifération des lymphocytes T. Quant au CD4, molécule reconnaissant les peptides antigéniques présents par le CMH de classe II, il confère à l'éosinophile la capacité à migrer à travers des épithéliums en réponse à l'IL-16, facteur chimioattractant des cellules CD4 positives [43].

L'éosinophile possède aussi le CD86 et le CD28. La stimulation de la cellule *via* ce dernier aboutit à la libération des cytokines Th1, IL-2 et IFN γ , conférant à l'éosinophile un rôle aussi bien dans l'immunité adaptative que dans l'immunité innée [44]. L'éosinophile est aussi capable de produire de nombreuses cytokines Th2. Ces cytokines peuvent être libérées sous l'influence

de divers stimuli tels que des immunoglobulines complexées à l'antigène. L'ensemble des cytokines secrétées par l'éosinophile est donc susceptible d'orienter la réponse immune d'un profil Th1 vers un profil Th2 et réciproquement, en fonction du stimulus d'activation [45].

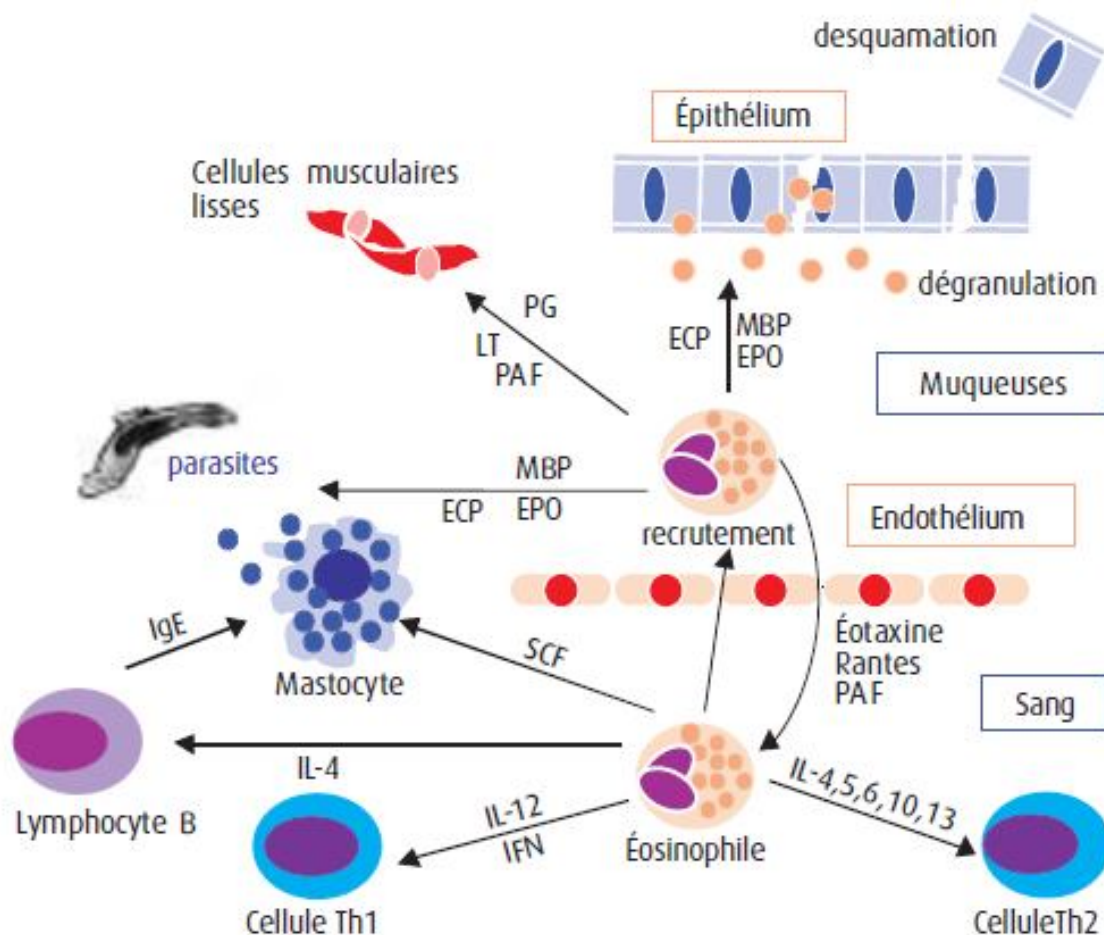


Figure 8

Les principales cibles de l'éosinophile

Les éosinophiles libèrent dans le sang des cytokines provoquant la libération d'IL-4 par les lymphocytes Th2. L'IL4 produite par le lymphocyte et l'éosinophile entraîne la production d'IgE par le lymphocyte B. L'IgE associée à l'allergène se fixe sur le mastocyte et déclenche sa dégranulation. Les médiateurs relargués entraînent la dégranulation de l'éosinophile. Les médiateurs lipidiques et les protéines de granules libérés exercent leurs effets toxiques à la fois sur les cellules musculaires lisses et sur les épithéliums notamment bronchiques et sont à l'origine de l'action antiparasitaire de l'éosinophile.

B. Les syndromes hyperéosinophiliques :

Le SHE est une entité hétérogène de pathologies dont on peut distinguer, du point de vue physiopathologique, au moins deux pathologies hématologiques différentes, touchant respectivement la lignée myéloïde ou lymphoïde.

1. SHE myéloprolifératifs : m-SHE

La naissance du concept de variant myéloprolifératif des SHE est apparue à la constatation de la présence de patients présentant une hyperéosinophilie sanguine et les caractéristiques cliniques et biologiques rencontrées au cours des syndromes myéloprolifératifs : hépatosplénomégalie, cytopénie, élévation des taux de vit B12 sérique, des LDH, du taux des tryptase et des anomalies chromosomiques [46].

a. Syndromes myéloprolifératifs identifiés et hyperéosinophilie :

La présence d'une hyperéosinophilie (avec ou sans retentissement viscéral) était, depuis de nombreuses années, connue dans un certain nombre de syndromes myéloprolifératifs (SMP)

caractérisés au plan moléculaire : la leucémie myéloïde chronique (LMC) avec translocation 9-22 responsable d'un gène de fusion *BCR-ABL*, les autres syndromes myéloprolifératifs typiques souvent associés à la mutation V617F de JAK2 (polyglobulie de Vaquez, thrombocyémie essentielle, myélofibrose idiopathique), le syndrome myéloprolifératif 8p11 (*stem cell leukemia lymphoma*), la leucémie myélomonocytaire chronique avec translocation 5-12 et enfin la mastocytose systémique avec mutation D816V de Kit.

Avec des données récentes, on a remarqué que ces syndromes myéloprolifératifs présentent des mutations ou des fusions de gènes, ayant en commun la mise en jeu de protéines à activités tyrosine kinase (TK), qu'elles soient des récepteurs membranaires (FGFR1, PDGFRB, C-Kit) ou des protéines cytosoliques (ABL, JAK2). Toutefois, ces anomalies chromosomiques (décelables sur un caryotype conventionnel pour les translocations impliquant ABL, PDGFRB et FGFR1) n'étaient qu'exceptionnellement retrouvées dans les SHE et le caractère myéloprolifératif était souvent affirmé sur un faisceau d'arguments clinicobiologiques : hépatosplénomégalie, myélémie, cytopénie (anémie, thrombopénie), élévation de la vitamine B12, fibrose réticulinique médullaire [47].

b. Leucémie chronique à éosinophile associées au transcrit de fusion FIP1LA-PDGFR :

En 2003, Cools et al. ont identifié [2] chez un patient un réarrangement de gène non décelable par la cytogénétique conventionnelle avec formation d'une nouvelle tyrosine kinase par fusion du gène FIP1L1 et du gène PDGFRA correspondant à une délétion ou une translocation sur le locus CHIC2 en 4q12. Cette anomalie cytogénétique clonale détectée par technique de FISH (hybridation *in situ* fluorescente) [48, 49] a permis, selon les critères de l'OMS, le classement de cette forme particulière de SHE myéloprolifératif (SHE-M) en leucémie chronique à éosinophiles F/P+ (LCE F/P+), terme le plus souvent utilisé dans la littérature internationale.

La prévalence de ce gène de fusion *F/P* reste mal connue. Des séries récentes l'évaluent entre 3 et 56% des HE inexplicables, dépendant principalement du type de recrutement et de

l'exhaustivité de l'enquête étiologique préalable [2, 50, 51]. Dans une série prospective multicentrique française du Réseau éosinophile, le transcrit F/P est retrouvé chez 17%des patients SHE [52], prévalence proche des 11%observés dans une cohorte internationale de 188 patients [53].

Plusieurs arguments laissent à supposer que l'existence de la fusion FIP1L1/PDGFR α joue un rôle pathogénique direct dans le m-SHE :

- l'anomalie est retrouvée chez la majorité des patients présentant un m-SHE et a les propriétés biologiques des autres protéines tyrosines kinases impliquées dans la pathogénie des syndromes myéloprolifératifs [48] ;
- la réversibilité de la maladie avec un inhibiteur spécifique de PDGFR α , l'imatinib mésylate (IM) [50, 54] ;
- les rechutes et les résistances à l'imatinib sont liées à l'apparition d'une mutation au niveau de la protéine de fusion FIP1L1/PDGFR α . FIP1L1/PDGFR α est donc la cible de l'imatinib dans le m-SHE [48].

D'autres protéines à activités tyrosine kinase (FIP1L1-KIT...) sont suspectées devant la présence de patients atteints de SHE à transcrit F/P négatif mais pour lesquels l'Imatinib est efficace (1 cas/3) [55].

Plusieurs caractéristiques des LCE F/P+ méritent d'être individualisées : la prédominance masculine, initialement décrite dans les SHE avec un ratio 9/1 [56] est probablement le fait des SHE-M et plus particulièrement des SHE F/P+. L'ensemble des organes habituellement atteints dans les SHE (peau, poumons, tube digestif, cœur) peuvent être touchés, mais l'atteinte cardiaque et les ulcérations muqueuses semblent plus fréquentes dans ce sous-groupe et

l'atteinte digestive plus rare [57,58]. L'éosinophilie est variable, parfois modérée

(< 2 G/L), mais souvent plus élevée que dans les autres formes de SHE. L'élévation de la tryptase [57] et de la vitamine B12 est quasi-constante. D'autres éléments moins évocateurs, tel une myélofibrose, une myélémie, une thrombopénie modérée, des IgE totales normales et la faible sensibilité aux corticoïdes.

En prenant en compte les données moléculaires expliquant la présence d'une hyperéosinophilie dans certains syndromes myéloprolifératifs identifiés, la découverte du transcrit de fusion FIP1LA-PDGFRΑ permettant l'identification de la leucémie chronique à éosinophile F/P +, nous tenterons de définir le variant myéloïde des SHE comme suit :

Deux groupes de patients doivent être distingués en fonction de l'existence ou non d'une pathologie myéloïde clonale.

- 1er groupe : patients présentant un transcrit de fusion FIP1L1/PDGFRΑ connue ou d'autres anomalies cytogénétiques clonales ;
- 2e groupe : patients présentant au moins 4 critères de syndrome myéloprolifératif [59] parmi les suivants : éosinophiles dysplasiques, augmentation de la vitamine B12, augmentation de la tryptase sérique, anémie, thrombopénie, hypercellularité médullaire, myélofibrose, mastocytes dysplasiques [47].

Les sujets répondeurs à l'imatinib, même si le transcrit de fusion FIP1L1-PDGFRΑ n'a pas été mis en évidence, appartiennent au m-SHE [47].^^

2. Syndromes hyperéosinophiliques lymphoprolifératifs : L-SHE

La relation entre lymphocyte T (LT) et hyperéosinophilie est bien établie [60, 61]. Les lymphocytes T libèrent des cytokines éosinophiliques ce qui explique leur implication dans la pathogénie du SHE [62]. Il s'agit d'un dérèglement de l'homéostasie lymphocytaire. Plusieurs équipes ont identifié chez des patients présentant un SHE, des cellules T clonales de phénotype aberrant : CD3- CD4+ CD8+, CD3+ CD4- CD8- [63-64]. Ces cellules sont CD7- et présentent des marqueurs d'activité HLA DR+, CD25+, et mémoire CD45RO+. L'analyse de leur profil cytokinique a montré qu'elles produisaient de l'IL5 (responsable de l'hyperéosinophilie), mais aussi de l'IL4, de l'IL13 (expliquant l'association de l'hyperéosinophilie avec une augmentation des IgE sériques, de l'IL2, du TNF α et du GM-CSF mais pas d'IFN- γ [64-65]. Elles sont donc de profil Th2.

L'origine des dérèglements affectant les lymphocytes n'est pas connue : processus oncogène, viral, anomalie de la lymphopoïèse précoce, implication des cellules dendritiques? Des données récentes ont montré, dans des cellules CD3-CD4+, un défaut d'expression de CD3 γ associé à des modifications d'expression des facteurs de transcription de la famille NFAT [66], susceptibles d'expliquer le défaut d'expression membranaire du CD3.

Diverses anomalies cytogénétiques des cellules T ont été mises en évidence au cours de SHE telles que : cassure en 16q, délétion partielle en 6q ou 10p, trisomie 7 [65, 67, 68].

Cette population cellulaire T anormale, au cours du SHE, pourrait être le marqueur d'une maladie lymphoproliférative d'évolution indolente. En effet :

- dans 50% des cas, ces cellules T clonales n'ont pas de récepteur pour le ligand Fas (CD95) qui est un médiateur de l'apoptose [69] ;
- un réarrangement clonal de gène du récepteur T n'est pas toujours mis en évidence (retrouvé dans 31 à 50 % des cas) [49, 63]. Cependant, ceci ne signifie pas toujours l'absence de clone car il peut exister des délétions clonales du gène TCR [64] où la population clonale peut apparaître plusieurs années après ;
- le fait que les cellules lymphomateuses chez certains patients aient le même immunophénotype que la population clonale de cellules T sanguine supporte l'idée que ces cellules T anormales seraient des précurseurs de cellules T malignes avec risque de développement secondaire de lymphome cutané T [64, 70, 71].

La fréquence des SHE-L est variable de 8 à 56% [52, 53, 69, 72] selon les critères retenus (clonalité T et/ou phénotype aberrant et/ou production excessive d'IL-5 dans des surnageants de culture de lymphocytes T), la spécialité (possible surreprésentation des SHE-L dans des recrutements dermatologiques du fait de lymphomes T cutanés épidermotropes indolents et non diagnostiqués initialement [69]). Dans l'étude de Hu *et al.* [69], les l-SHE représentent 25 % (16/60) des patients présentant un SHE.

En dehors des complications liées aux PNE, le pronostic semble lié au développement d'un authentique lymphome, rapporté chez plus de dix patients [73]. Cet événement rare, pourrait être favorisé par la survenue d'anomalies chromosomiques clonales (délétion en 6q, délétion en 10p...) [74]. Ces patients

ont plus souvent une atteinte cutanée (dont l'angioedème) et l'atteinte cardiaque est rare. L'élévation polyclonale des gammaglobulines, des IgE totales (dont la production est favorisée par l'IL-4) sont des marqueurs biologiques évocateurs de SHE-L, mais peu spécifiques [47].

II. Aspects cliniques des SHE :

Au cours des SHE, l'infiltration tissulaire par les PNEO a des conséquences pathologiques locales par libération des substances toxiques contenues dans leurs granulations cytoplasmiques : protéines cationiques, radicaux libres, cytokines proinflammatoires, facteurs dérivés de l'acide arachidonique. Les organes les plus fréquemment atteints sont la peau, le cœur, les poumons, le système nerveux [46] (*tableau II*).

L'incidence de ce syndrome est inconnue, l'homme est plus fréquemment touché que la femme (9/1), l'âge de prédilection se situe comme dans notre série, entre 20 et 50 ans [75]. Quelques cas ont été rapportés chez l'enfant [75].

Les signes d'appel peuvent être une dyspnée ou une toux, une urticaire ou un angio-œdème, une asthénie, des myalgies, des signes généraux ou encore une splénomégalie [76]. Le plus souvent, les troubles s'installent insidieusement, parfois des complications cardiaques ou neurologiques peuvent être inaugurales [75, 76]. L'hyperéosinophilie peut être de découverte fortuite. Dans une étude américaine incluant 50 patients atteints du SHE, le diagnostic était établi fortuitement dans 12 % des cas [75].

Il existe donc une grande hétérogénéité et un large spectre des présentations cliniques au cours du SHE, allant d'une forme paucisymptomatique (de bon pronostic et ne nécessitant pas de traitement) à une atteinte polyviscérale

pouvant être fatale le plus souvent par atteinte cardiaque ou survenue d'une leucémie aiguë. Il peut exister un chevauchement entre plusieurs entités cliniques, correspondant à l'expression différente d'une même maladie. Certains auteurs ont ainsi proposé le concept de « maladie éosinophilique » [77].

Tableau. II Fréquence en pourcentages de l'atteinte viscérale au cours des SHE selon les séries [77].

	Américaine (50 cas)	Française (40 cas)	Anglaise (15 cas)	Notre série (5 cas)
Hématologique	100	100	100	100
Cardiovasculaire	54	58	73	60
Cutanée	56	50	73	20
Neurologique	64	35	73	-
Pulmonaire	40	63	40	40
Splénique	46	33	60	40
Hépatique	32	28	-	40
Oculaire	18	15	60	-
Gastro-intestinale	14	23	53	20

A. Manifestations cardiaques :

L'atteinte cardiaque, fréquente au cours des SHE (Tableau 2), est une cause majeure de morbidité et de mortalité [75, 76]. Elle n'est pas corrélée à l'importance de l'éosinophilie [78]. Les cardiopathies hyperéosinophilique sont

dominées par deux tableaux principaux, différents par leurs fréquence, leur présentation clinique et leur gravité, la fibrose endomyocardique (FEM) et la myocardite aiguë à éosinophile.

1. La fibrose endomyocardique :

Appelée également l'endocardite pariétale fibroblastique, est l'aspect le plus caractéristique des cardiopathies hyperéosinophiliques (CH), décrite pour la première fois en 1936 par Loëffler [79, 80].

La FEM évolue en trois phases :

- la première s'observe dans les cinq premières semaines et correspond à une nécrose de l'endocarde et à une infiltration myocardique par des lymphocytes et des micro-abcès à éosinophiles [76].
- la deuxième phase correspond à la formation de thrombi intraventriculaires le long de l'endocarde lésé comme c'est le cas pour notre 1^{er} cas et survient en moyenne après dix mois d'évolution [75, 76].
- la dernière phase est caractérisée par une fibrose myocardique responsable de cardiomyopathies restrictives et de régurgitations valvulaires mitrales et/ou tricuspidiennes, elle survient en moyenne après 24,5 mois d'évolution [75].

La FEM peut se manifester par la présence d'un souffle, d'une cardiomégalie à la radiographie thoracique standard, de particularités hémodynamiques (inégalité des pressions télédiastoliques ventriculaires droites et gauches, HTAP), de particularités angiographiques (régurgitation tricuspидienne et/ou mitrale, amputation de l'apex ventriculaire). Elle peut aussi

prendre la marque d'une insuffisance mitrale et/ou tricuspидienne, apparemment isolée, voire d'une sténose mitrale, elle peut enfin être asymptomatique [79].

Elle se manifeste à l'échocardiographie par des échos hétérogènes comblant l'apex de l'un ou des deux ventricules et par un épaissement pariétal uni- ou bilatéral [78]. On peut également observer la présence de régurgitations valvulaires ou de thrombus intracavitaires (1^{er} cas) [78]. Des anomalies ECG sont présentes dans au moins un tiers des cas [81], l'inversion de l'onde T est le signe le plus fréquemment observé, ce signe non spécifique pourrait être dû à une lésion sous-endocardique secondaire à une fibrose et une inflammation endocardique [82].

Lorsqu'elle n'est pas dépistée à un stade latent, l'atteinte cardiaque peut évoluer vers la cardiomyopathie restrictive avec adiasolie [78].

L'IRM cardiaque ou la résonance magnétique cardiaque (RMC) est devenue dernièrement un examen incontournable pour la recherche d'une FEM, notamment avec l'apparition de la technique de rehaussement tardif après injection de Gadolinium en séquence inversion-récupération [83]. L'aspect typique de la FEM en IRM apparaît sous-forme de 3 couches avec un myocarde sain à l'extérieur, une couche de fibrose endocardique intermédiaire en rehaussement net par rapport au myocarde sain et une structure thrombotique interne hypo-intense intra-cavitaire (fig. 9)[84]. Cet examen n'a pas pu être pratiqué chez nos patients.

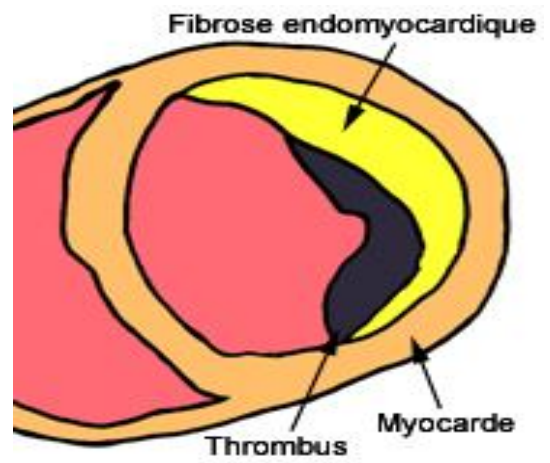
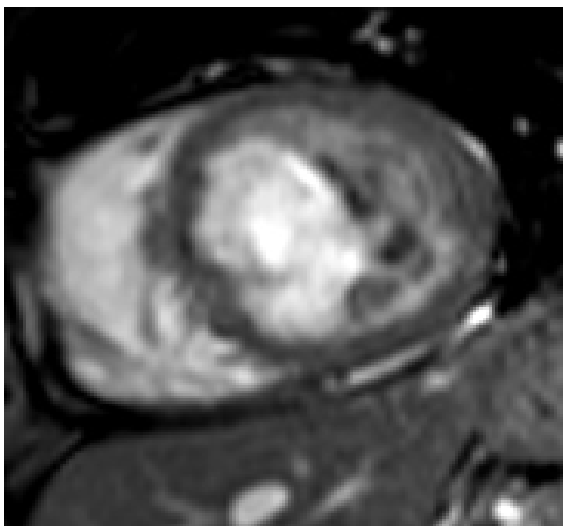
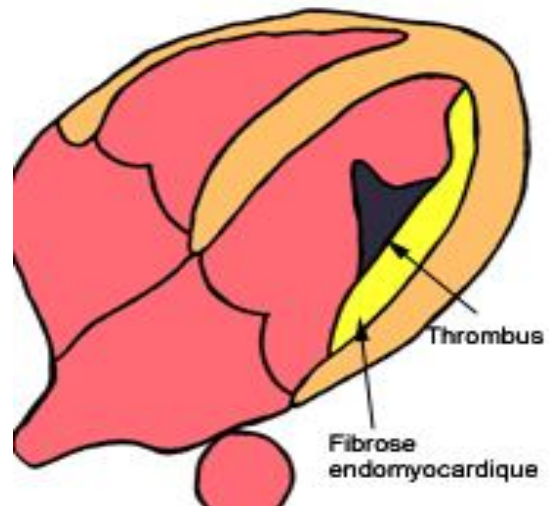
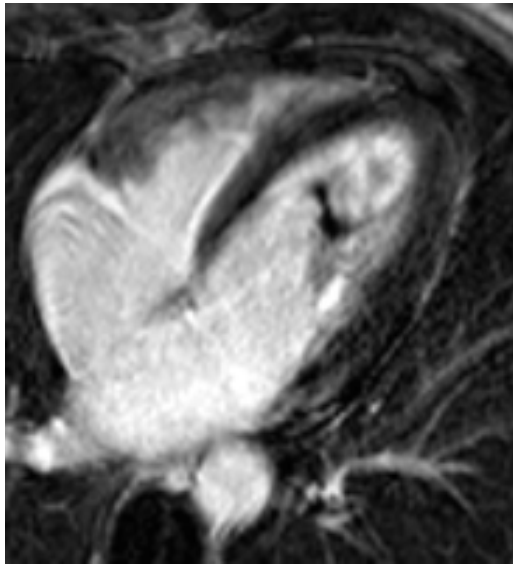


Fig. 9 : Aspect en IRM cardiaque de la fibrose endomyocardique hyperéosinophilique.

2. La myocardite aiguë à éosinophile :

La myocardite aiguë à éosinophiles (MAE) est une forme rare mais gravissime de la cardiopathie hyperéosinophilique (CH). La présentation clinique est habituellement une décompensation cardiaque aiguë comme c'est le cas pour notre 3^{ème} cas avec parfois un choc cardiogénique. Mais, des tableaux de pseudo-infarctus à coronaires angiographiquement saines sont également rapportés [85, 86].

Les aspects échocardiographiques sont dominés par les anomalies de la cinétique ventriculaire gauche, soit diffuses avec aspect de cardiomyopathie dilatée, soit segmentaires avec parfois thrombose pariétale [85, 86]. D'évolution souvent fulgurante et fatale, la MAE est rarement diagnostiquée mais probablement sous-estimée, son diagnostic reposant sur l'histologie (infiltration éosinophilique et foyers disséminés de nécrose) [87]. Certains auteurs font de cette entité une expression purement myocardique de la CH, évoquant une cytotoxicité spécifiquement myocytaire des PNE [88].

3. Autres manifestations :

D'autres manifestations cardiaques peuvent être observées au cours des SHE comme une cardiomyopathie non obstructive en l'absence de FEM qui est un mode d'expression peu reconnu de la CH [79], des troubles de la repolarisation ou de la conduction [78] ou encore un oedème pulmonaire [75]. La mort subite, les arythmies et les syncopes sont inhabituelles au cours du SHE [82], ces dernières peuvent révéler un bloc auriculoventriculaire du 2^{ème} degré [89]. Un cas de vascularite systémique conduisant à un anévrisme de l'artère coronaire gauche a été également décrit [90].

L'atteinte péricardique est rare au cours du SHE avec moins de 10 % de patients rapportés ayant un épanchement péricardique durant tout au long de leur maladie [91].

B. Manifestations cutanées :

La peau est un des organes les plus fréquemment atteints dans le SHE, les manifestations cutanées survenant dans 56 à 73% des cas selon les séries [Tableau II]. Elles sont variées et souvent révélatrices du syndrome, comme pour notre 4^{ème} cas [14].

Ces lésions cutanées, qui ne sont pas pathognomoniques du SHE, sont généralement de 2 types: macules, papules, nodules érythémateux et prurigineux distribués sur le tronc et les extrémités, ou urticaire et angio-oedème du visage et des extrémités [14]. Elles sont rarement isolées sauf au début de la symptomatologie où elles doivent faire évoquer le diagnostic lorsqu'elles sont associées à une hyperéosinophilie chronique inexplicée.

Néanmoins, quelques auteurs rapportent des cas d'authentiques syndromes hyperéosinophiliques avec une atteinte cutanée pour seule manifestation clinique [92, 93]. Ces cas sont rares et leur diagnostic différentiel doit être discuté avec d'autres dermatoses éosinophiliques (syndrome de Wells, syndrome de Gleich, papuloérythrodermie d'Ofuji, vasculite nécrosante à éosinophiles...).

Dans une revue de la littérature, Dereure et coll. [94] rapportent les différentes manifestations cutanées rencontrées au cours du SHE : les plus fréquentes sont un exanthème, un purpura, un angio-oedème et/ou une urticaire, un dermographisme, des lésions nécrotiques, des lésions muqueuses, des nodules, un prurit isolé, des troubles vasomoteurs, une hyperkératose. Moins fréquemment sont rapportés érythrodermie, lésions vésiculeuses ou bulleuses,

alopécie, lésions pigmentées, placards violacés, dystrophie unguéale, érythème annulaire centrifuge.

Des publications isolées rapportent des cas de syndrome hyperéosinophilique révélé par un ulcère de jambe ou une urticaire solaire , des atteintes à type de livedo , kératodermie palmo-plantaire , sclérodactylie [14].

Par ailleurs, des ulcérations muqueuses peuvent révéler un SHE : décrites initialement par Leiferman et coll. en 1982 [95], elles touchent surtout les muqueuses buccales et génitales, mais aussi l'oesophage, l'estomac, la muqueuse oculaire [14]. Certaines dermatoses plus rares ont occasionnellement été signalées en association au syndrome hyperéosinophilique (mastocytose systémique, lupus systémique, sarcome de Kaposi de type méditerranéen, érythème gyratum repens [14]. Plus récemment, Granel et coll. [96] ont décrit l'observation d'un patient présentant une papulose lymphomatoïde associée à un SHE d'évolution sévère, compliqué d'une fibrose endomyocardique puis d'un lymphome à grandes cellules CD 30+. Ces observations font évoquer un lien entre ces maladies leucoprolifératives.

L'histologie des lésions cutanées est peu spécifique. Elle montre un infiltrat inflammatoire dermique de topographie surtout périvasculaire composé de cellules mononuclées et d'éosinophiles. Ces cellules infiltrent les parois des vaisseaux sans qu'il y ait habituellement de véritable vasculite, bien que cela ait été décrit [14, 94]. La migration des éosinophiles de cet infiltrat vers l'épiderme est possible, conduisant à une exocytose avec spongiose, vraisemblablement responsable de la survenue de vésicules et parfois de bulles intra-épidermiques [95]. Des observations signalant la présence de nombreux microthrombi ont été rapportées, correspondant souvent à des formes de mauvais pronostic [97].

Les lésions muqueuses contiennent un infiltrat polymorphe composé de lymphocytes, plasmocytes, macrophages sous un épithélium ulcéré, associés à de nombreux éosinophiles à disposition fréquemment périvasculaire. Les études en immunofluorescence directe (habituellement non réalisées) ne retrouvent pas de dépôt d'immunoglobulines ou de fractions du complément [14].

Les manifestations cutanées ne semblent pas modifier le pronostic général de la maladie, mais les ulcérations muqueuses, les lésions nodulaires et les manifestations vasomotrices semblent plus souvent associées à la forme « proliférative », tandis que un prurit, une urticaire et un angioedème sont plus souvent notés dans la forme « allergique » [97].

C. Manifestations neurologiques :

La fréquence des complications neurologiques varie de 35 à 73 % des cas selon les séries [98]. Ces atteintes peuvent être très différentes (centrales ou périphériques) et cliniquement, trois types de manifestations neurologiques ont été individualisés, relevant chacune de mécanismes différents: embolie cérébrale, encéphalopathie (avec parfois méningite) et neuropathie périphérique.

1. Atteintes neurologiques centrales

a. Atteintes neurologiques focales:

Ce type d'atteinte neurologique est la conséquence de la formation d'un thrombus le plus souvent dans le ventricule gauche [98]. Cliniquement, ces manifestations thromboemboliques sont responsables d'accidents ischémiques transitoires, parfois multiples et récurrents, ou d'accidents vasculaires constitués à type de ramollissements cérébraux. Exceptionnellement, un ramollissement

cérébral peut être secondaire à une embolie artérielle consécutive à une occlusion sylvienne [14].

De tels épisodes thromboemboliques peuvent se développer avant que l'atteinte cardiaque soit visible en échocardiographie et peuvent être la manifestation initiale du SHE. Bien qu'une anticoagulation soit instituée, des récurrences d'embolie systémique ne sont pas rares [14].

b. Atteintes neurologiques non focales:

Dans ce deuxième type de manifestations neurologiques associées au SHE, les patients présentent des signes d'encéphalopathie avec notamment troubles du comportement, confusion, ataxie, syndrome pyramidal, pertes de mémoire, troubles des fonctions cognitives, parfois même coma. Des crises comitiales, hémorragies intracrâniennes et troubles psychiatriques sont rares [98]. Un cas de méningite à éosinophiles a été rapporté, mais l'infiltration des PNE dans les méninges est plus évocatrice de leucémie à éosinophiles que de SHE [99].

L'électroencéphalogramme montre habituellement des ondes lentes non focalisées et la tomodensitométrie cérébrale peut objectiver une atrophie cérébrale et/ou des zones de démyélinisation qui apparaît à l'IRM cérébrale sous forme d'hypersignaux de la substance blanche en séquences T2 et flair. Cette encéphalopathie est en général précoce et sévère, mais des rémissions spontanées ont été observées.

Récemment, un cas d'atteinte cérébelleuse complètement résolutive après thérapie antiéosinophilique (prednisone et hydroxyurée) a été rapporté chez une femme présentant un SHE sans atteinte cardiaque décelable en

échocardiographie [100]. Des autopsies pratiquées chez quelques sujets n'ont pas permis d'identifier de lésions spécifiques du cerveau [14].

2. Neuropathies périphériques:

Elles sont assez fréquentes et surviennent chez environ la moitié des patients qui ont des manifestations neurologiques. Elles sont habituellement asymétriques, à prédominance sensitive, mais on peut observer des polynévrites symétriques se manifestant par des déficits sensitifs, des paresthésies, dysesthésies, ou des déficits mixtes sensitivo-moteurs. Bien que des neuropathies purement motrices aient été rapportées, des multinévrites et quelques cas de radiculopathies ont également été observés [101]. Chez certains patients, ces neuropathies sont améliorées par le traitement médical, tandis que pour d'autres, ces neuropathies périphériques se sont stabilisées ou ont progressé malgré le traitement. Certains déficits ont rétrocedé ou se sont améliorés lentement au cours du temps.

Les neuropathies peuvent être précoces et invalidantes, ou au contraire, peu symptomatiques et découvertes lors d'un examen clinique soigneux ou à l'aide d'un électromyogramme, qui objective habituellement une neuropathie de type axonale.

Des biopsies des nerfs atteints confirment généralement cette neuropathie axonale, sans signe de vascularite ou d'infiltration directe ou contiguë d'éosinophiles, bien que quelques patients aient présenté une polyneuropathie avec à l'histologie la présence de signes de vascularite [14].

Plus anecdotique, un cas de myasthénie généralisée associée à un SHE a été rapporté chez une fillette de 9 ans pour lequel le rôle des lymphocytes T est avancé, aussi bien dans la physiopathogénie du SHE que de la myasthénie [102].

D. Manifestations pulmonaires :

L'atteinte pulmonaire concerne 40 à 63% des patients selon les séries (Tableau II) se traduisant par une toux chronique persistante, généralement non productive et/ou une dyspnée; l'asthme est plus rare [103, 104]. Le nez et les sinus peuvent être touchés et une rhinite est une manifestation courante de la maladie [14]. L'association d'asthme et/ou de rhinite allergique comme c'est le cas pour la majorité de nos patients risque de prêter à confusion avec une vascularite nécrosante notamment le Sd de Churg et Strauss. La recherche des ANCA et les techniques récentes de biologie moléculaires permettent de redresser le diagnostic.

L'atteinte pulmonaire dans le SHE peut être secondaire à une insuffisance cardiaque, à des embolies pulmonaires provenant de thrombi dans le ventricule droit, de complications infectieuses, ou peut refléter l'infiltration primaire des poumons par les éosinophiles, à l'origine d'une toux persistante.

La radiographie pulmonaire peut montrer des anomalies associées avec chacun de ces processus. Dans la série de Chusid où l'insuffisance cardiaque était le symptôme principal, l'épanchement pleural était l'anomalie la plus courante. Bien qu'il soit de nature transsudative, on observe rarement un épanchement pleural de nature exsudative comprenant des éosinophiles. Les infiltrats sont observés chez 14 à 28 % des patients présentant un SHE. Ces infiltrats peuvent être diffus ou focalisés, sans prédilection pour une région du

poumon, contrairement à la pneumonie chronique à éosinophiles (maladie de Carrington) où l'infiltrat prédomine en périphérie [105].

Les biopsies des infiltrats dans le SHE montrent la présence d'éosinophiles au niveau du parenchyme et occasionnellement l'infiltration des petites artères pulmonaires. Une fibrose pulmonaire peut se développer après un temps d'évolution, particulièrement chez les sujets présentant une fibrose cardiaque [103].

Le lavage broncho-alvéolaire peut retrouver un grand nombre d'éosinophiles, mais ne permet pas de distinguer le SHE des autres pneumonies à éosinophiles qui peuvent également comporter de nombreux PNE dans le liquide de lavage [14].

Une complication inhabituelle de l'atteinte pulmonaire dans le SHE est le développement d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë qui n'a été rapporté que chez un seul patient [106].

E. Manifestations digestives :

La fréquence des complications abdominales varie selon les études, puisque certains auteurs distinguent les manifestations gastro-intestinales et les atteintes hépatiques, plus fréquentes et d'étiologies variées.

1. Atteintes gastro-intestinales:

Elles varient de 14 % des sujets dans la série de Fauci [103] à 53% des cas dans la série de Spry [14]. Elles sont rarement au premier plan et sont dominées par une diarrhée avec ou sans malabsorption, parfois associées à des douleurs abdominales [107]. Des cristaux de Charcot - Leyden, témoins du catabolisme digestif des éosinophiles, peuvent être retrouvés dans les selles. L'étude

histologique de biopsies montre un grand nombre d'éosinophiles dans la lumière gastro-intestinale et une infiltration de la muqueuse par les éosinophiles, avec dans certaines observations, une atrophie villositaire plus ou moins marquée [103].

L'intestin grêle est le plus souvent atteint; cependant, l'ensemble du tractus digestif peut être touché, mais les biopsies peuvent être négatives du fait du caractère segmentaire des lésions. Des localisations pancréatiques, histologiquement confirmées, sont exceptionnelles [108].

L'atteinte digestive du SHE, lorsqu'elle semble isolée, entraîne des difficultés diagnostiques et nosologiques avec la gastro-entérite à éosinophiles (GEE), dont le diagnostic repose sur les 3 critères suivants:

- présence de symptômes gastro-intestinaux
- biopsie mettant en évidence une infiltration éosinophilique d'une ou plusieurs zones du tractus gastro-intestinal, de l'œsophage au colon et anomalies radiologiques caractéristiques
- absence de maladie parasitaire ou extra-intestinale.

En fait, la gastro-entérite à éosinophiles n'atteint pas que le tractus gastro-intestinal, mais peut toucher presque tous les organes intra-abdominaux [108-110].

Certains auteurs pensent que la gastro-entérite à éosinophiles (au moins dans sa forme diffuse) correspond à l'expression digestive isolée du SHE. Dans ces cas difficiles, il paraît donc indispensable de pratiquer un bilan viscéral complet, notamment cardiaque, au besoin répété. En effet, seule la découverte d'une localisation extra-digestive permet de classer avec certitude ces patients

dans le cadre des SHE. Certaines observations étiquetées GEE semblent pouvoir en effet, a posteriori, entrer dans le cadre d'authentiques SHE [107].

2. Atteintes hépatiques :

L'atteinte hépatique est rapportée chez environ 1/3 des patients et jusqu'à 85% des patients ont une hépatomégalie, attribuable en partie à une insuffisance cardiaque congestive.

Des atteintes hépatiques spécifiques ont été rapportées: hépatites chroniques actives, répondant bien à la corticothérapie générale, cholangite sclérosante, cholestase intrahépatique ictérique, hyperplasie nodulaire régénérative, syndrome de Budd-Chiari [111].

Le diagnostic des atteintes hépatiques repose, outre la clinique qui peut mettre en évidence une hépatomégalie ou une ascite, sur les tests hépatiques biologiques qui montrent en fait peu souvent des anomalies (augmentation des transaminases, des phosphatases alcalines dans seulement 14 % des cas selon Chusid) [105].

Bentata - Pessayre et coll. [112], dans une étude rétrospective de 20 biopsies hépatiques, retrouvent des anomalies quasi constantes (19 cas sur 20) associant une inflammation portale, périportale et intrasinusoïdale plus ou moins riche en PNE, parfois associée à une fibrose.

La radiologie peut être utile au diagnostic des atteintes hépatiques notamment par le scanner hélicoïdal avec acquisitions au temps portal, qui est apparu supérieur à l'ultrasonographie et à l'imagerie par résonance magnétique. L'échographie apparaît néanmoins comme une bonne technique pour guider les biopsies hépatiques [14].

Le mécanisme des atteintes digestives du SHE n'est pas connu avec précision, mais le rôle toxique direct des PNE paraît probable par le biais des protéines contenues dans leurs granules intracytoplasmiques, principalement la MBP et l'ECP susceptibles d'entraîner des altérations vasculaires ou retentir sur le système de coagulation [113].

F. Autres manifestations :

1. Manifestations thrombo-emboliques :

Les patients présentant un SHE ont un risque élevé de thrombose qui peut être observée au niveau du cœur, de la rate, des poumons, des reins, de la peau et des vaisseaux cérébraux. Les complications thrombotiques ont été attribuées à la toxicité de l'ECP qui entraîne des dépôts de fibrine [98]. En pratique, on observe généralement peu d'anomalies de l'hémostase, si ce n'est une thrombopénie et parfois une dysfonction plaquettaire, exceptionnellement une CIVD [114].

Des thromboses veineuses profondes au niveau des jambes ont rarement été décrites, mais récemment un cas de SHE associé avec une mutation du facteur V Leiden, compliqué d'une thrombose veineuse profonde a été rapporté [115]. Les auteurs suggèrent que les patients présentant un SHE qui développent une thrombose veineuse devraient faire l'objet d'une recherche de la mutation Leiden. Le rôle de cette mutation dans la thrombophilie observée dans le SHE reste indéterminé.

Hachulla et coll. [116] ont rapporté l'observation exceptionnelle d'un patient présentant des nécroses digitales par thromboses des artères radiales et cubitales, révélant un SHE. Les auteurs précisent toutefois qu'il s'agissait d'un gros fumeur mais estiment que son artérite digitale a été favorisée par le rôle

toxique des PNE comme en témoigne l'aspect de vascularite à éosinophiles retrouvé sur la biopsie artérielle.

2. Manifestations ophtalmiques :

Les complications oculaires sont essentiellement de type ischémique. Leur fréquence varie entre 18% et 63% selon que l'on se fie aux troubles visuels ou que l'on fait des angiographies rétiniennes systématiques.

Même pour les patients ne présentant pas de symptômes visuels (le plus souvent une baisse de l'acuité visuelle), l'angiographie à la fluorescéine peut montrer des occlusions artérielles rétiniennes et des infarctus choroïdiens, le plus souvent d'origine embolique, mais parfois liés à une thrombose in situ [14].

Zenone et Ligeonnet ont rapporté en 2005, un cas de SHE associé à une pseudo-tumeur inflammatoire orbitaire (PTIO) chez un homme de 53 ans. Il s'agit du premier cas rapporté dans la littérature [117].

3. Manifestations rénales et urologiques : [14, 105,118]

L'atteinte rénale, rencontrée dans 20% des SHE selon Chusid et coll. [105] est importante à reconnaître en raison de ses répercussions pronostiques. Elle se traduit de façon variable par une protéinurie parfois néphrotique, une hématurie microscopique, une cylindrurie, une pyurie, parfois une hypertension artérielle rapportée à des embolies ou une atteinte vasculaire rénale, rarement une insuffisance rénale (secondaire à l'atteinte cardiaque ou bien directement liée aux lésions rénales).

Les anomalies histologiques sont vasculaires, tubulo-interstitielles, ou glomérulaires, et ne présentent pas de caractère de spécificité. Les lésions vasculaires peuvent être des infarctus d'origine embolique, ou bien une

microangiopathie comportant des thromboses artériolaires d'âge différent. On a décrit par ailleurs, des infiltrats interstitiels riches en éosinophiles et en lymphocytes. Les lésions glomérulaires, si l'on exclut l'ischémie glomérulaire secondaire à des atteintes vasculaires, sont plus rares: glomérulonéphrite proliférative, hyalinose segmentaire et focale [14]. L'immunofluorescence peut déceler des dépôts de fractions du complément, d'IgG et d'IgM, de fibrinogène [119].

En dehors de l'atteinte rénale, on a décrit des cystites à éosinophiles, avec atteinte urétérale, mais ces observations ne remplissent pas toujours les critères du SHE [14]. L'origine des lésions rénales est inconnue. On invoque l'effet délétère des produits contenus dans les granules des éosinophiles. Il convient également de tenir compte des événements thromboemboliques liés à l'atteinte cardiaque.

La corticothérapie peut influencer les manifestations rénales, surtout quand elle est précoce [119].

III. Bilan paraclinique :

A.Prélèvements sanguins :

Systématique, étant donné que les manifestations hématologiques au cours des SHE sont, par définition, constante. Ils ont un intérêt diagnostique et étiologique. Ils comprennent un hémogramme, qui permet la confirmation de l'hyperéosinophilie et sa quantification. Souvent, le nombre total de leucocytes est inférieur à 25000/mm³, dont 30 à 70% d'éosinophiles, mais des taux extrêmement élevés de leucocytes (supérieurs à 90000/mm³) peuvent être observés chez certains patients et sont associés avec un pronostic péjoratif [52]. Il permet également d'apprécier les autres lignées par la recherche d'une

anémie et/ou une thrombopénie, qui peuvent s'observer essentiellement au cours des SHE de type myéloïde.

La mesure de la vitesse de sédimentation et le dosage du taux de la protéine C réactive permettent d'établir la présence ou l'absence d'un syndrome inflammatoire.

Le bilan hydro-électrolytique, bilan hépatique et rénal, phospho-calcique, fer sérique, ferritinémie, amylasémie, lipasémie, LDH, CPK et la protéinurie de 24h sont systématique et permettent une meilleur compréhension de la gravité du bilan lésionnel.

L'électrophorèse des protéines sériques et l'immuno- électrophorèse ont un intérêt d'orientation étiologique en confirmant la présence d'une hyper-gamma-globulinémie polyclonale, spécifique du variant lymphoïde des SHE ; De même que le dosage des Ig E totales.

Et enfin, le dosage de la vitamine B12 et la tryptase sérique, habituellement élevées dans le variant myéloïde des SHE.

B.Recherche d'atteinte d'organe :

1. Imagerie :

L'échographie cardiaque est systématique du fait de la fréquence et l'intérêt pronostique de l'atteinte cardiaque. Ainsi, elle nous permet de confirmer la présence d'une cardiopathie hyperéosinophilique (CH), de préciser la gravité des lésions et donc une meilleure prise en charge du cas.

L'endocardite pariétale fibroblastique ou la fibrose endomyocardique, tableau le plus caractéristique de la CH, se manifeste à l'échocardiographie par des échos hétérogènes comblant l'apex de l'un ou des deux ventricules et par un

épaississement pariétal uni- ou bilatéral [78]. On peut également observer la présence de régurgitations valvulaires ou de thrombus intracavitaires [78]. D'un autre côté, les aspects échocardiographiques de la myocardite aigue à éosinophile, forme rare mais grave de la CH, sont dominés par les anomalies de la cinétique ventriculaire gauche, soit diffuses avec aspect de cardiomyopathie dilatée, soit segmentaires avec parfois thrombose pariétale [85, 86].

La radiographie pulmonaire peut montrer des aspects variables, à savoir une cardiomégalie, un épanchement pleural, une infiltration parenchymateuse de type interstitielle ou nodulaire secondaire à une insuffisance cardiaque, à des embolies pulmonaires provenant de thrombi dans le ventricule droit, de complications infectieuses, ou en rapport avec l'infiltration primaire des poumons par les éosinophiles [108].

L'échographie abdominale et le scanner thoraco-abdominale ont un intérêt diagnostique positif et différentiel en permettant de préciser l'atteinte viscérale notamment la présence d'une hépatomégalie et/ou une splénomégalie ou des adénopathies profondes, mais aussi d'éliminer certaines étiologies des hyperéosinophilies secondaires surtout les cancers.

La résonance magnétique cardiaque (RMC) est une technique très utile dans l'évaluation des cardiomyopathies. L'avènement du rehaussement tardif après injection de Gadolinium en séquence inversion-récupération a permis une meilleure distinction entre le myocarde sain et lésé [83]. Les zones myocardiques hyper-intenses en séquences pondérées T2 sont évocatrices d'une teneur en eau libre élevée, due à un œdème myocardique et/ou une nécrose [120]. Dans le SHE, ceci est particulièrement vu au niveau des apex ventriculaires. Le rehaussement de type non-ischémique est caractéristique aussi bien d'une

fibrose endomyocardique que d'un exsudat inflammatoire et ne peut-être distingué que sur des images ultérieures.

La RMC possède une grande sensibilité et spécificité pour la détection de thrombus surtout apical. Il apparaisse comme une masse hypo-intense sur les images de rehaussement tardif, qui ne se déforment pas[121].

La fonction cardiaque est un autre élément important dans l'exploration d'une cardiomyopathie. Des images de zone d'hypo voire d'akinésie de la paroi ventriculaire peut-être retrouvées, avec développement d'une cardiopathie restrictive (fig. 10).

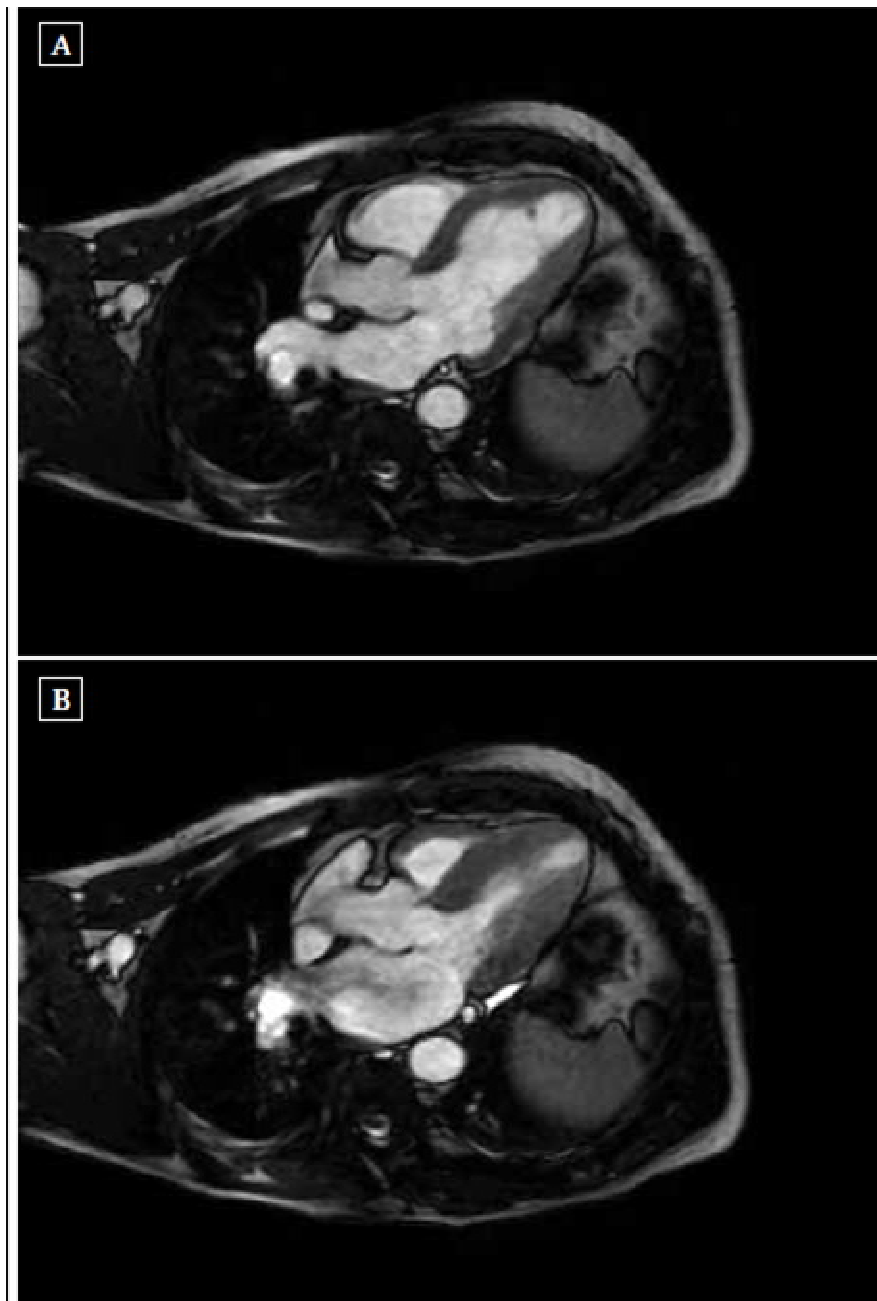


Fig. 10 : Clichés de résonnance magnétique cardiaque (RMC) montrant l'hypokinésie ventriculaire au cours d'une FEM. (A : VG au cours de la diastole ; B :hypokinésie apicale au cours de la contraction du VG. [121]

2. Les biopsies :

En fonction des signes cliniques, ils ont surtout un intérêt pour le diagnostic différentiel. Ainsi, la biopsie cutanée prend toute son importance devant certains cas rares d'authentique SHE avec une atteinte cutanée pour seule manifestation clinique et le problème diagnostique qui se pose avec d'autres dermatoses éosinophiliques comme le syndrome de Wells ou la vasculite nécrosante à éosinophile. Les aspects histologiques des lésions cutanées se présentent comme un infiltrat inflammatoire dermique de topographie surtout périvasculaire composé de cellules mononuclées et d'éosinophiles. Ces cellules infiltrant les parois des vaisseaux sans qu'il y ait habituellement de véritable vasculite [14, 94].

De même, l'étude histologique des biopsies de tractus digestif permet de confirmer l'atteinte gastro-intestinale en mettant en évidence un grand nombre d'éosinophiles dans la lumière gastro-intestinale et une infiltration de la muqueuse par les éosinophiles, avec dans certaines observations, une atrophie villositaire plus ou moins marquée [103].

C. Myélogramme et biopsie ostéomédullaire :

L'exploration de la moelle osseuse est systématique devant la suspicion d'un SHE. Elle comprend une étude cytologique d'aspiration de moelle et une étude anatomopathologique d'une biopsie ostéomédullaire. Une étude du caryotype est également demandée.

Au cours d'un SHE, le plus souvent il existe une augmentation du nombre des éosinophiles, souvent de 30 à 60% sans élévation des myéloblastes. Une myélofibrose est rencontrée chez une minorité des patients [122]. Cette

myélémie et la fibrose réticulinique médullaire sont essentiellement retrouvées chez les patients avec un SHE de type myéloïde.

Cette analyse de la moelle permet également de faire la différence entre un SHE et syndrome myéloprolifératif identifié avec hyperéosinophilie à type de leucémie myéloïde chronique (LMC) avec translocation 9-22, les autres syndromes myéloprolifératifs typiques souvent associés à la mutation V617F de JAK2 (polyglobulie de Vaquez, thrombocyémie essentielle, myélofibrose idiopathique), le syndrome myéloprolifératif 8p11 (*stem cell leukemia lymphoma*), la leucémie myélomonocytaire chronique avec translocation 5-12, impliquant le récepteur au *platelet derived growth factor* (PDGF) et enfin la mastocytose systémique avec mutation D816V de Kit[47].

Enfin, l'étude de la moelle permet d'éliminer une hyperéosinophilie secondaire à un lymphome, surtout devant la présence cliniquement de signes généraux et/ou des adénopathies.

D.Immunophénotypage des lymphocytes T et recherche de clonalité T :

L'immunophénotypage des lymphocytes se définit comme un processus de classification des cellules du système immunitaire basée sur les différences structurelles et fonctionnelles. Le processus est couramment utilisé pour analyser et trier les lymphocytes T en sous-ensembles à partir d'antigènes CD par la technique de cytométrie en flux. Cette technique, qui consiste à faire défiler des cellules dissociées et préalablement marquées par un fluorochrome (iodure de propidium) devant un faisceau laser, permet de quantifier des paramètres de forme et/ou de densité de marqueurs parmi lesquels le contenu en ADN des cellules ou de substances liées à l'activité proliférative.

Dans le SHE, La relation entre lymphocyte T (LT) et hyperéosinophilie est bien établie [60, 61]. Les lymphocytes T libèrent des cytokines éosinophiliques ce qui explique leur implication dans la pathogénie du SHE [62]. Il s'agit d'un dérèglement de l'homéostasie lymphocytaire. L'immunophénotypage des lymphocytes T chez des patients présentant un SHE a permis d'identifier des cellules T clonales de phénotype aberrant : CD3- CD4+ CD8+, CD3+ CD4- CD8- [63, 64]. Ces cellules sont CD7- et présentent des marqueurs d'activité HLA DR+, CD25+, et mémoire CD45RO+. L'analyse de leur profil cytokinique a montré qu'elles produisaient de l'IL5 (responsable de l'hyperéosinophilie), mais aussi de l'IL4, de l'IL13 (expliquant l'association de l'hyperéosinophilie avec une augmentation des IgE sériques), de l'IL2, du TNF α et du GM-CSF mais pas d'IFN- γ [78, 79]. Elles sont donc de profil Th2.

Cet immunomarquage des lymphocytes T peut-être éventuellement complété par la recherche d'une clonalité T par l'étude du réarrangement des gènes codant pour les chaînes α et β du récepteur TCR par technique de PCR, permettant de détecter la monoclonalité de ces cellules pour autant qu'elles représentent une proportion suffisante des lymphocytes circulants. Le cas échéant, l'étude de clonalité devrait être répétée après purification de la population aberrante, en tirant parti de son phénotype de surface particulier.

Cette population cellulaire T anormale, au cours du SHE, pourrait être le marqueur d'une maladie lymphoproliférative d'évolution indolente. En effet :

- dans 50 % des cas, ces cellules T clonales n'ont pas de récepteur pour le ligand Fas (CD95) qui est un médiateur de l'apoptose [69] ;
- un réarrangement clonal de gène du récepteur TCR n'est pas toujours mis en évidence (retrouvé dans 31 à 50 % des cas) [52, 63]. Cependant,

ceci ne signifie pas toujours l'absence de clone car il peut exister des délétions clonales du gène TCR [64] où la population clonale peut apparaître plusieurs années après ;

- le fait que les cellules lymphomateuses chez certains patients aient le même immunophénotype que la population clonale de cellules T sanguine supporte l'idée que ces cellules T anormales seraient des précurseurs de cellules T malignes avec risque de développement secondaire de lymphome cutané T [64, 70, 71].

E. Recherche transcrit de fusion FIP1L1-PDGFRFA :

L'identification en 2002 de cas de SHE comme sensible à un inhibiteur de tyrosine kinase (TK), l'Imatinib Mésylate (GLIVEC*), a poussé à l'analyse des protéine à activité TK (ABL, PDGFR α , PDGFR β et KIT) et à la découverte par Cools et al. en 2003 chez un patient présentant une translocation t (1;4) (q44;q12), le gène de fusion *FIP1L1-PDGFRFA* (F/P), résultant initialement d'une micro délétion du chromosome 4q12 [2].

Il s'agit de la fusion de 2 gènes tronqués [fig. 11]. Le FIP1-L1 (FIP1-LIKE1) dont la fonction n'est pas connue et sa seule implication connue en pathologie concerne un cas de leucémie myélomonocytaire juvénile t (4;17) (q12;q21).

Le gène PDGFRA (Platelet derived Growth Factor α) code pour le récepteur α au PDGFR, récepteur appartenant à la classe III des récepteurs TK (comme FLT3, impliqué dans des leucémies aiguës, C-Kit et PDGFRB). Il joue un rôle physiologique dans l'embryogénèse et particulièrement dans le

développement des cellules de la crête neurale, la différenciation du mésoderme, ainsi que dans le développement des cellules de Leydig [123].

La protéine de fusion F/P, qui correspond à la fusion des 233 premiers a.a. de FIP1L1 avec les 523 derniers a.a. de PDGFR α (fig 12), aboutit à la prolifération (ou à la diminution d'apoptose) des PNE et dont les voies de signalisations sont mal connues. Les protéines phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K), signal transducers and activators of transcription (STAT5) et extracellular signalregulated kinase (ERK1/2) pourraient être impliquées [124].

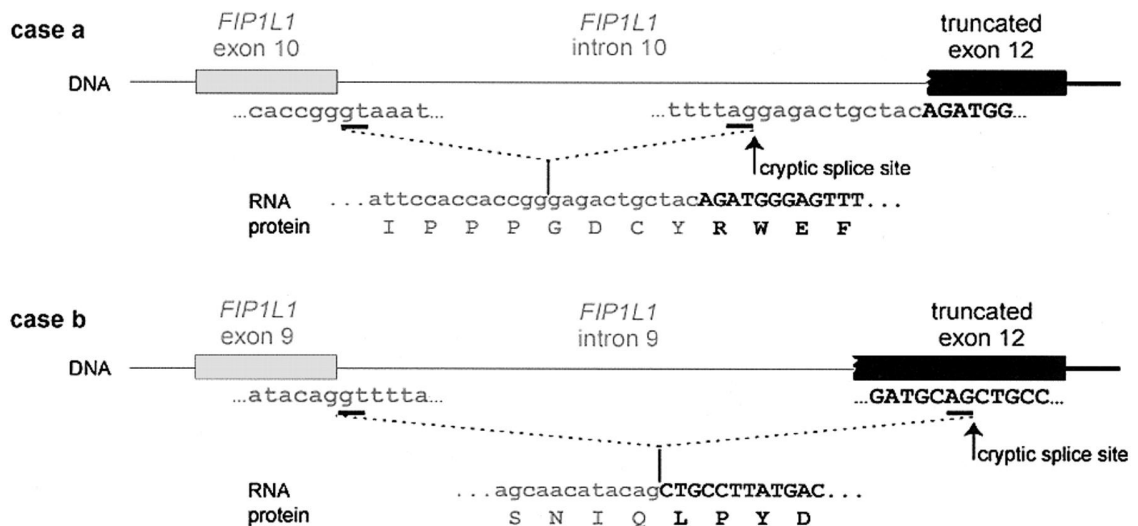


Fig.11 : La fusion FIP1L1 avec PDGFRA implique des points de cassures cryptiques. Dans cette figure, nous pouvons voir la cassure des exons de FIP1L1 et de l'exon 12 tronqué de PDGFRA comme observé chez 2 différents patients avec SHE. Comme le point de cassure normal en regard de l'exon 12 est supprimé, les points de cassures cryptiques des introns de FIP1L1 (cas a) ou de l'exon 12 (cas b) sont utilisés pour donner les fusions FIP1L1-PDGFRα. Ce qui se traduit par la présence d'acides aminés supplémentaires sur la protéine de fusion FIP1L1-PDGFRα, provenant de séquences introniques de FIP1L1 (comme pour le cas a)

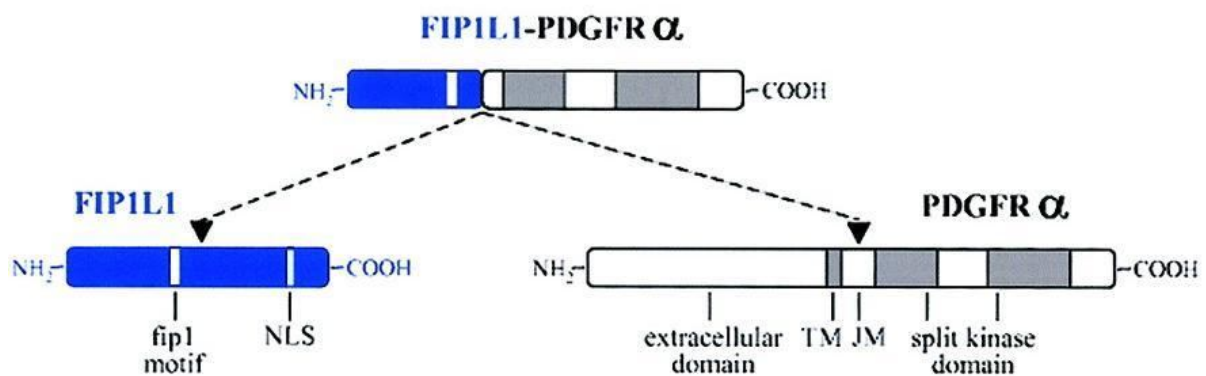


Fig.12 : Dans cette image, vous pouvez voir une représentation schématique des protéines FIP1L1, PDGFRA et de la protéine de fusion FIP1L1-PDGFRα.

IV.Diagnostic positif :

Le diagnostic positif des SHE est facile, si le tableau clinico-biologique des patients faisait ressortir les critères des SHE établies par Chusid et al. et qui sont :

- Une hyperéosinophilie périphérique supérieur à 1,5 G/l, persistante plus de 6 mois.
- D'étiologies inconnues
- Complicé d'au moins une atteinte organique par infiltration tissulaire des polynucléaires éosinophiles.

C'est le cas du deuxième et quatrième cas de notre série dont le tableau clinico-biologique remplissait les critères de Chusid et al.

Le délai théorique d'hyperéosinophilie persistante de plus de 6 mois rend le diagnostic positif difficile dans le cas d'une urgence clinique imposant une prise en charge immédiate et posant le problème de diagnostic différentiel avec d'autres étiologies d'hyperéosinophilie aigue. Notamment parasitaire qui contre-indique une corticothérapie systémique. Ce problème s'est posé chez nos premiers et troisièmes patients qui présentaient un tableau d'insuffisance cardiaque globale, imposant une prise en charge immédiate sans la confirmation de la chronicité de l'hyperéosinophilie.

Le diagnostic de SHE ainsi posé, il reste de spécifier de quel type s'agit-il ? Pour cela, il faut faire une recherche du transcrit de fusion FIP1L1-PDGFR (F/P) par biologie moléculaire, la réalisation d'un immunophénotypage des lymphocytes T circulants et la recherche d'une clonalité T.

La recherche du transcrit F/P était positif pour le deuxième cas, permettant de poser le diagnostic du variant myéloïde des SHE.

Le Diagnostic du variant lymphoïde des SHE était retenu chez le quatrième et cinquième cas. Sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques (prédominance de l'atteinte cutanée et digestive associée à une hypergammaglobulinémie et l'élévation des Ig E totaux) pour le 4^{ème} cas et sur la présence d'un profil aberrant des LT circulant CD3+ CD4 – CD 8- pour le 5^{ème} cas.

Pour le premier et le troisième cas de notre série, le diagnostic de SHE idiopathique était retenu devant la négativité de la recherche du transcrit F/P, la normalité de l'immunophénotypage de LT circulants et l'absence de clonalité T.

V.Diagnostic Différentiel du SHE [98, 109, 125]:

Par définition, pour parvenir au diagnostic de SHE, il faut éliminer les nombreuses affections pouvant être responsables d'une hyperéosinophilie et s'accompagnant d'une infiltration éosinophilique d'organes électifs.

De nombreuses maladies répondent à cette définition. Par contre, l'hyperéosinophilie doit être théoriquement élevée et prolongée mais l'impossibilité pratique d'attendre le délai très théorique de 6 mois pourra faire discuter dans certains cas des étiologies d'éosinophilie d'évolution plus brève. D'autre part, l'atteinte viscérale peut être absente ou retardée dans le SHE et il ne faut pas négliger les causes d'HE sans atteinte organique patente.

A. Hyperéosinophilies réactionnelles des parasitoses:

Le diagnostic de SHE requiert que les HE de cause identifiable soient exclues. Cela inclut d'évoquer la possibilité de nombreuses infections parasitaires qui à l'exception de 2 protozooses (*Isospora belli* et *Dientamoeba fragilis*) sont causées par des parasites helminthiques.

Les plus susceptibles d'induire des éosinophilies franches et prolongées chez l'adulte sont les infections filariennes et l'anguillulose (ou strongyloïdose) [98].

La trichinose peut causer une éosinophilie aiguë, marquée, mais qui ne persiste pas en dehors d'une rare réinfection par des viandes contaminées. La toxocarose est une zoonose helminthique fréquente chez l'enfant pouvant se traduire par des formes asymptomatiques avec hyperéosinophilie modérée, mais également par des tableaux plus sévères avec atteinte cardiaque et oculaire [126]. Les autres nématodoses intestinales (ascaridiose, ankylostomiase) donnent lieu à une poussée d'hyperéosinophilie unique, qui ne dure guère plus de deux mois après l'infestation.

Les bilharzioses peuvent se manifester à la phase d'invasion par une hyperéosinophilie importante, mais avec l'évolution vers la chronicité, l'éosinophilie tend vers une valeur proche de la normale. La fasciolose est une distomatose hépatique pouvant induire une éosinophilie très élevée s'accompagnant généralement d'une importante élévation de la vitesse de sédimentation à la phase aiguë, pouvant atteindre 165 mm à la première heure, qui devient normale ensuite [14].

L'éosinophilie est modérée au cours du taeniasis et de l'hydatidose (sauf en cas de fissuration de kyste hydatique).

B. Hyperéosinophilies réactionnelles des états d'hypersensibilité:

On distingue les hyperéosinophilies en relation avec une maladie allergique (dermatite atopique, rhinite pollinique, asthme allergique) et les formes trompeuses d'asthme. Comme on l'a vu, l'asthme est peu fréquent au cours du SHE. Par contre, il existe des équivalents de l'asthme qui s'accompagnent aussi d'une éosinophilie locale et des toux chroniques spasmodiques (pouvant être une manifestation révélatrice d'un asthme) qui peuvent être également présentes dans le SHE [14].

D'autre part, on distingue les hyperéosinophilies réactionnelles à un médicament, à un agent infectieux, notamment d'origine fongique (aspergillose broncho-pulmonaire allergique) et certaines vascularites d'hypersensibilité (angéite granulomateuse allergique ou syndrome de Churg et Strauss, angéite de Zeek).

Les hyperéosinophilies d'origine médicamenteuse sont d'identification difficile en raison de la diversité des mécanismes d'hypersensibilité sous-jacente, de la variabilité des manifestations cliniques, mais surtout du nombre considérable des médicaments en cause.

Le problème est donc d'identifier parmi une liste de médicaments importante (plus de 140 recensés à ce jour) le ou les agents responsables :

- agents anti-infectieux : antibiotiques (pénicillines et apparentés, cyclines, quinolones, métronidazole, sulfamides)

- anti-inflammatoires: anti-inflammatoires non stéroïdiens, acide acétylsalicylique.
- antidépresseurs, antiépileptiques et neuroleptiques
- médicaments à tropisme cardiovasculaire : amiodarone, captopril, clofibrate, certains β -bloquants, ...
- antirhumatismaux : sels d'or, sulfasalazine, pénicillamine
- hypoglycémiants
- cytokines recombinantes: GM-CSF, interleukine 2 [127].

Bien qu'une vascularite ne soit pas un caractère prédominant du SHE, certains patients ont présenté des signes de vascularite [103] et la principale vascularite associée avec une éosinophilie est le syndrome de Churg et Strauss. Le contexte clinique (avec un asthme majeur prédominant), l'étude de biopsies montrant des aspects de vascularite nécrosante et de granulomes extravasculaires, et la présence d'anticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA) doit aider à parvenir au diagnostic, bien que la distinction, dans certains cas, puisse ne pas être possible [98].

C. Dermatoses primitives pouvant s'accompagner d'une hyperéosinophilie :

De la même façon qu'il faut éliminer les dermatoses allergiques et d'hypersensibilité ainsi que certaines dermatoses bulleuses s'accompagnant d'une hyperéosinophilie sanguine, il faut éliminer les dermatoses non allergiques (dont la plupart ne s'accompagnent pas d'atteintes organiques), car celles-ci peuvent être absentes ou retardées dans le SHE.

Il faut donc écarter les proliférations tumorales bénignes (hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie et maladie de Kimura), les lymphomes T épidermotropes (mycosis fongoïde et syndrome de Sézary), ainsi que la papulose lymphomatoïde.

Certaines dermatoses éosinophiliques comme la cellulite à éosinophiles (syndrome de Wells) et la folliculite pustuleuse à éosinophiles doivent être écartées. Ces affections peuvent être distinguées par l'étude histopathologique de biopsies cutanées.

On peut également discuter une papulo-érythrodermie d'Ofuji, voire une vasculite nécrosante à éosinophiles, un syndrome NERDS (nodules, eosinophilia, rhumatism, dermatitis, swelling), et chez le nouveau-né un érythème toxique

Le syndrome de Gleich se distingue du SHE par l'absence d'atteintes viscérales et surtout son caractère cyclique [128].

D. Maladies de système: [76]

Certaines maladies de système s'accompagnant d'une hyperéosinophilie doivent être éliminées, habituellement par le contexte clinique, l'histologie et/ou l'évolution. Il s'agit de la périartérite noueuse, du lupus, de la sarcoïdose, de la granulomatose de Wegener, de la sclérodermie systémique, de la polyarthrite rhumatoïde, du syndrome de Gougerot-Sjögren, enfin du syndrome de Schulmann (fasciite à éosinophiles).

E. Hyperéosinophilies réactionnelles des cancers: [129]

Le polynucléaire éosinophile n'est pas un élément habituel de la réaction inflammatoire antitumorale. Il n'est pas classiquement concerné par les défenses de l'organisme contre les néoplasies. Cependant, un nombre non négligeable de cancers s'accompagnent d'une hyperéosinophilie sanguine qui évolue sur un mode paranéoplasique. On a décrit une hyperéosinophilie sanguine dans 0.6 à 1.7% des tumeurs malignes.

Une hyperéosinophilie sanguine accompagne fréquemment les carcinomes pulmonaires, posant alors peu de problèmes diagnostiques, et plus rarement de multiples organes, notamment le tube digestif, le rein, les surrénales, le pancréas, le foie, le sein, les organes génitaux, la thyroïde et la plèvre [14].

Les hyperéosinophilies associées aux cancers sont un phénomène souvent spectaculaire, non exceptionnel. Il est cependant difficile de recommander une recherche exhaustive de cancers occultes devant une hyperéosinophilie chronique inexpiquée.

F. Hyperéosinophilies chroniques et hémopathies malignes: [125, 130]

Certaines hémopathies malignes peuvent s'accompagner d'une hyperéosinophilie, qui peut révéler l'hémopathie et conduire à son diagnostic. Cependant, dans la grande majorité des cas, l'hyperéosinophilie n'est qu'un symptôme annexe associé à un tableau clinique et biologique orientant rapidement vers la suspicion d'hémopathie maligne myéloïde ou lymphoïde [130] :

Les principales hémopathies myéloïdes pouvant s'accompagner d'une hyperéosinophilie sont :

- Syndromes myéloprolifératifs
 - Leucémie myéloïde chronique
 - Polyglobulie de Vaquez
 - Thrombocytemie essentielle
 - Splénomégalie myéloïde
- Leucémie chronique à éosinophile : La classification de l'OMS 2001 définit la LCE comme une affection myéloproliférative avec une prolifération clonale autonome des précurseurs éosinophiles [131]. La découverte de gènes cibles impliqués de façon récurrente dans les LCE ont conduit à individualiser les LCE associées à des anomalies du *platelet-derived growth factor α* (PDGFRA), *platelet-derived growth factor β* (PDGFRB) ou du *fibroblast growth factor receptor 1* (FGFR1) et les LCE non encore catégorisées (sans réarrangement d'un de ces trois gènes) dans la classification de l'OMS 2008 [132]. Seule la LCE associée à l'anomalie du PDGFRA est considérée comme SHE, les autres sont considérées comme syndromes myéloprolifératifs avec hyperéosinophilie.
- Mastocytose
- Syndromes myélodysplasiques
 - Hémopathies myéloïdes avec translocation t(5 ;12) ou t(10 ;12)
 - Hémopathies myéloïdes avec translocation intéressant la région 8p11
- Leucémies aiguës myéloblastiques

- transformation aiguë de syndromes myéloprolifératifs ou myélodysplasiques
- leucémie aiguë myéloblastique à éosinophiles médullaires anormaux (LAM4 éosino)
- leucémies aiguës myéloblastiques avec translocation t(8 ; 21) ou trisomie 1
- sarcomes granulocytaires

Les principales hémopathies lymphoïdes pouvant s'accompagner d'une hyperéosinophilie

- Leucémies aiguës Lymphoblastiques

leucémies aiguës Lymphoblastiques de la lignée T

leucémie aiguë Lymphoblastique de la lignée B avec translocation t(5 ; 14)

- Syndromes Lymphoprolifératifs :

Maladie de Hodgkin

LMNH de type T, en particulier:

- Lymphomes T épidermotropes (Sézary, mycosis fongoïde)
- Lymphadénopathie angio-immunoblastique
- Lymphomes T liés au rétrovirus HTLV-1
- Macroglobulinémie et myélome multiple
- Maladie des chaînes lourdes gamma

G. Affections pulmonaires associées à une éosinophilie: [133]

Le poumon éosinophile regroupe un ensemble hétérogène de maladies définies en 1969 par Liebow et Carrington comme une infiltration du parenchyme pulmonaire par des polynucléaires éosinophiles, avec ou sans éosinophilie sanguine. Toutefois, le diagnostic différentiel du SHE ne peut être discuté qu'avec les affections s'accompagnant d'une hyperéosinophilie circulante.

On retient des étiologies notamment parasitaires associées à une infiltration pulmonaire: le syndrome de Löffler ou syndrome de migration parasitaire, le syndrome de Larva migrans viscérale, la distomatose pulmonaire, la fièvre de Katayama , ainsi que le syndrome de Weingarten ou poumon éosinophile.

On peut également discuter une aspergillose broncho-pulmonaire allergique, ainsi qu'un poumon éosinophile d'origine médicamenteuse, notamment en cas d'installation aiguë.

Certaines atteintes pulmonaires associées à une connectivite ou à une vascularite peuvent faire discuter un SHE : il s'agit principalement de l'angéite de Churg et Strauss, de l'angéite d'hypersensibilité de Zeek, de la périartérite noueuse et de la polyarthrite rhumatoïde.

Certaines maladies pulmonaires idiopathiques à éosinophiles peuvent également faire discuter un SHE: il s'agit essentiellement de la maladie de Carrington où l'hyperéosinophilie sanguine, bien qu'inconstante, est souvent très élevée, de la bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique (SOOP), du syndrome de Löffler idiopathique (lorsque les causes parasitaires, fongiques et médicamenteuses ont été éliminées ...) et bien sûr de l'asthme, actuellement

considéré comme une bronchite chronique à éosinophiles, dont les taux d'éosinophiles circulants sont corrélés à la sévérité.

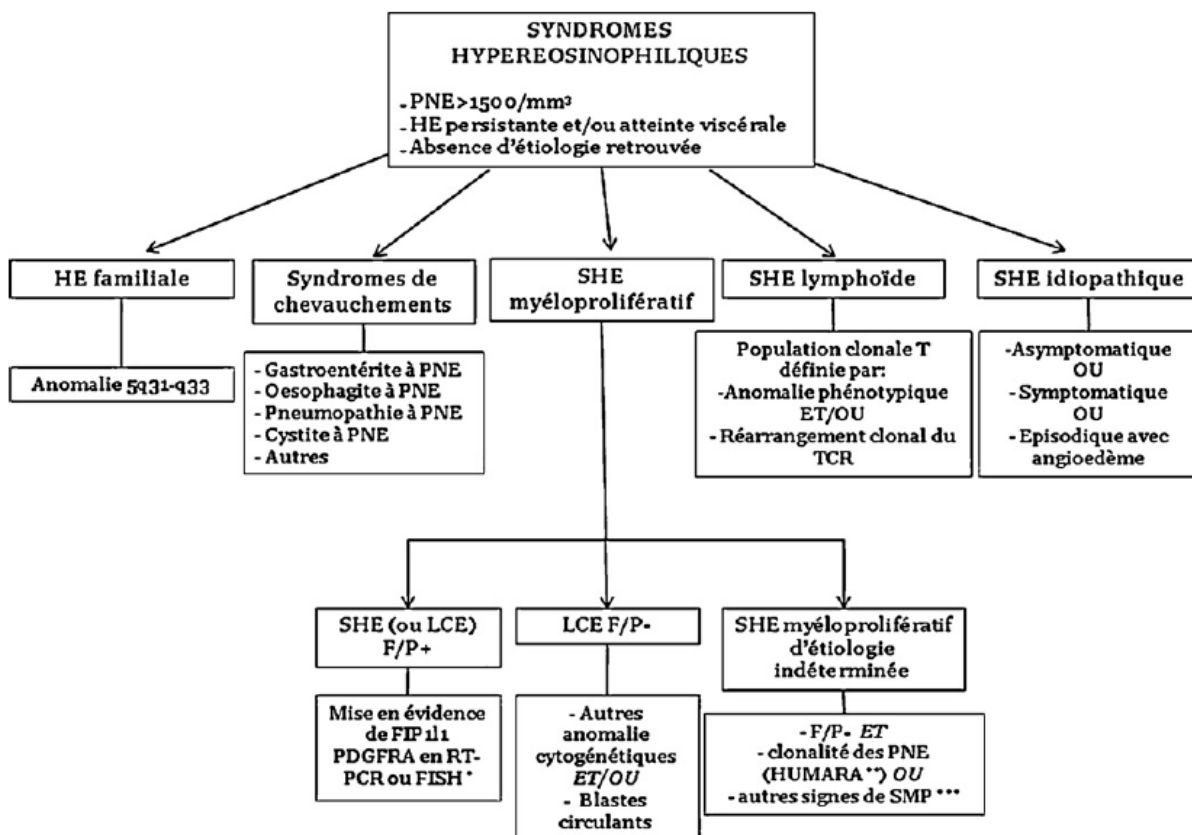
Enfin, une tuberculose pulmonaire est un diagnostic important à éliminer, avant d'envisager une éventuelle corticothérapie générale.

H. Maladies digestives associées à une hyperéosinophilie circulante :

Au niveau intestinal, les PNE sont normalement présents dans la lamina propria autour des vaisseaux, mais leur densité physiologique est imprécise. En dehors des infections parasitaires et des allergies médicamenteuses, la présence d'éosinophiles en nombre élevé dans la paroi intestinale a été rapportée essentiellement au cours de la gastro-entérite à éosinophiles et du SHE [14].

La gastro-entérite à éosinophiles est un diagnostic d'élimination qui repose sur l'existence de signes gastro-intestinaux, la présence d'une infiltration à éosinophiles limitée à la paroi digestive, l'absence de facteur causal et notamment d'infection parasitaire intestinale [133]. L'hyperéosinophilie est présente chez plus de 70% des patients, souvent associée à une augmentation des IgE sériques. Certaines vascularites (périartérite noueuse, Churg et Strauss) peuvent comporter une infiltration éosinophilique digestive et extra-digestive, ainsi que certaines maladies inflammatoires du tube digestif (maladie de Crohn, maladie de Whipple), enfin certains cancers ou lymphomes digestifs peuvent être accompagnés d'une hyperéosinophilie circulante plus ou moins prolongée [134].

VI. Diagnostic étiologique : Classification (Fig. 13) [47]



De nouvelles classifications ont été récemment proposées, dont la plus pertinente semble celle adoptée par le *hypereosinophilic syndromes working group* en 2005 [135] et résumée dans la Fig. 14. Elle inclut sous le terme SHE l'ensemble des pathologies associées à une hyperéosinophilie persistante, avec ou sans atteinte viscérale et après exclusion des causes usuelles. Les pathologies frontières, de mécanisme inconnu, associées à une HE sanguine et/ou tissulaire, qui pouvaient remplir les critères de Chusid et al., mais dont l'expression clinique était restreinte à un organe, ont été incluses dans ce cadre des SHE : pneumonie à éosinophiles, gastro-entérite à PNE à éosinophiles, œsophagite à

éosinophiles, syndrome deWells (cellulite à éosinophiles), maladie de Kimura, syndrome éosinophilie-myalgies. Enfin, elle introduit les variants lymphoïdes et myéloïdes en identifiant les différents types de SHE-M :

- leucémie chronique à éosinophiles F/P+, terme maintenant admis pour désigner les SHE FIP1L1-PDGFR^A+
- leucémie chronique à éosinophiles F/P– mais comportant des blastes circulants et/ou une autre anomalie cytogénétique (par exemple ETV6–PDGFR^B) ;
- SMP avec HE (SMP-Eo), non classable, sans anomalie moléculaire ou cytogénétique détectable, défini par des « anciens » critères évocateurs de SMP: hépatosplénomégalie, élévation de la vitamine B12, de la tryptase, présence d'une cytopénie, d'une myélofibrose et une corticorésistance[47].

VII.Principes du traitements :

Le traitement des SHE a longtemps reposé sur les corticoïdes, bien que leurs mécanismes d'action antiéosinophiles soient mal élucidés. La posologie habituellement recommandée est de 0,5 à 1 mg/kg/j en fonction de la sévérité clinique.

L'hydroxyurée et l'interféron- α (INF) sont utilisés en cas d'échec des corticoïdes ou à but d'épargne cortisonique. Initialement proposés en association dans les SHE-M, ces molécules restent indiquées en seconde intention (seules ou en association) dans la plupart des variants de SHE, mais leur efficacité au long cours et leur tolérance est limitée, conduisant à un arrêt du traitement chez 75% des patients [53].

De nombreux autres immunosuppresseurs ont été proposés de manière anecdotique dans les SHE : étoposide, vincristine, cyclophosphamide. L'alemtuzumab, anticorps monoclonal anti-CD-52, pourrait être une alternative intéressante du fait de l'expression du CD52 sur les PNE [136]. Enfin, une allogreffe de moelle [127] a fait l'objet de publications dans des SHE réfractaires.

Cet arsenal thérapeutique a été considérablement modifié grâce à la meilleure compréhension des mécanismes moléculaires à l'origine des SHE, permettant le développement de thérapies ciblées, principalement les inhibiteurs de tyrosine kinases et les anticorps monoclonaux anti-IL-5.

A.Corticothérapie :

L'utilisation de la corticothérapie générale fait l'objet d'un consensus, puisque tous les auteurs l'utilisent en première intention. Pour les patients ne présentant pas de signes d'atteinte viscérale, il peut être utile d'administrer de la prednisone (0.5 à 1 mg/kg/jour) sur une courte durée, afin de vérifier si l'éosinophilie est sensible aux corticostéroïdes.

Les répondeurs sont principalement ceux qui ont le variant lymphoïde des SHE, l'éosinophilie pouvant disparaître en moins d'une semaine [138]. Cela peut apporter une information pertinente avant de préjuger si la prednisone serait efficace dans le cas où le patient développerait rapidement une atteinte viscérale nécessitant un traitement, et 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 [14, 139]. Les posologies initiales varient de 0.5 à 1 mg/kg/jour ou 60 mg/jour et relais par un traitement alterné un jour sur deux après une à deux semaines. La corticothérapie est ensuite progressivement diminuée jusqu'à la dose minimale efficace [138, 140]. Si l'éosinophilie sanguine n'est pas supprimée par la prednisone à fortes doses, il n'est pas justifié de poursuivre ce traitement, bien que certains patients puissent avoir des atteintes viscérales (notamment des infiltrats pulmonaires) qui répondent à la corticothérapie, inefficace cependant pour réduire les niveaux sanguins d'éosinophiles.

Le mécanisme d'action des corticostéroïdes dans la réduction de l'éosinophilie circulante, qui survient généralement rapidement 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. Une redistribution des éosinophiles circulants dans la rate ou les ganglions lymphatiques a été suggérée.

Les mécanismes de la corticorésistance n'ont pas été élucidés bien qu'une absence d'un récepteur aux glucocorticoïdes normalement détectable à la surface des éosinophiles ait été rapportée dans des cas de SHE [141]. Cette corticorésistance peut apparaître dans un second temps, après une réponse initiale « favorable » et marquer dans ce cas un tournant évolutif de la maladie (évolution vers un syndrome myéloprolifératif).

Cas particuliers :

Une défaillance viscérale aiguë au cours de l'évolution d'un SHE nécessite l'introduction ou l'intensification d'une corticothérapie générale. On peut y associer des mesures symptomatiques adaptées à l'atteinte viscérale qui permettent de passer un cap critique, en attendant le recours éventuel à des traitements d'action moins rapide comme les cytostatiques et/ou immunomodulateurs.

Pour le cas particulier des femmes enceintes, la corticothérapie est le seul traitement envisageable et paraît efficace pour juguler les poussées de la maladie durant la grossesse [142]. Pratiquement tous nos patients ont bénéficié d'une corticothérapie. Une corticorésistance a été l'occasion de redresser le diagnostic d'un SHE de type myéloïde pour notre 3^{ème} cas.

B. Les immunosuppresseurs :

1. L'hydroxyurée ou hydroxycarbamide :

Est un antimétabolite qui inhibe la synthèse de l'ADN et agit surtout sur la moelle osseuse (par inhibition rapidement réversible de la granulopoïèse puis de la thrombocytopoïèse, et enfin de l'érythropoïèse). Elle est utilisée à une posologie de 1 à 2 grammes par jour dans le but de réduire le nombre de leucocytes à un taux inférieur à 10000/mm³.

L'hydroxyurée agit après un délai de 7 à 14 jours, qui reflète la cinétique de l'éosinopoïèse et le turn-over des éosinophiles chez les patients. Une anémie nécessitant une transfusion de culots globulaires et une thrombopénie sont les complications classiques de ce traitement et peuvent nécessiter une réduction des doses ou un arrêt du traitement.

En raison des fluctuations des taux d'éosinophiles produits dans le SHE et des complications hématologiques doses-dépendantes ou idiosyncrasiques, une surveillance régulière de l'hémogramme (hebdomadaire au cours du traitement d'attaque puis mensuelle lors du traitement d'entretien) est nécessaire afin d'adapter la posologie, ainsi qu'une surveillance de l'hématocrite, de la créatinine, de l'uricémie, de l'uraturie et de la diurèse, notamment chez les sujets présentant une insuffisance rénale.

On estime qu'environ 2/3 des SHE résistent à la corticothérapie et que pour 1/3 de ceux-ci, l'hydroxyurée est un échec. L'association de l'hydroxyurée à l'interféron- α , l'utilisation de l'interféron alpha en monothérapie ayant donné des résultats mitigés [143]. L'utilisation conjointe de ces deux traitements a permis l'emploi de posologies modérées, garantissant une excellente tolérance tant au

plan clinique qu'hématologique. Les auteurs ne peuvent préciser s'il y a eu un effet synergique des deux traitements ou une simple addition de leurs effets myélosuppresseurs.

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- α 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. L'application clinique a été initialement le traitement des leucémies myéloïdes chroniques et des leucémies à tricholeucocytes mais depuis 1990, de nombreux auteurs ont rapporté des cas de SHE traités avec succès par l'interféron- α [144].

Zielinski et Lawrence [145] ont été les premiers à tenter ce traitement chez des patients ayant un SHE réfractaire au traitement par prednisone et hydroxyurée. Depuis, l'interféron- α est rapporté régulièrement dans des observations de SHE, utilisé seul ou en association avec l'hydroxyurée [144].

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 [60]. Il a un effet anti-apoptotique *in vitro* sur les clones cellulaires T et serait donc délétère en théorie dans les l-SHE [65, 67, 146].

Les publications actuelles ne permettent pas de définir la durée du traitement. Les quelques cas de rémissions obtenues après l'arrêt du traitement ont encore un recul insuffisant.

Néanmoins, des échecs ou des réponses partielles ont été observés, nécessitant l'association à l'hydroxyurée. Pour Coutant et coll. [143], l'utilisation conjointe de ces deux traitements a permis l'emploi de posologies modérées, garantissant une excellente tolérance, tant sur le plan clinique qu'hématologique.

L'action directe de l'interféron- α sur les éosinophiles consiste en une inhibition du chimiotactisme, et une diminution de la production de peroxyde d'hydrogène et de peroxydase en réponse aux stimuli. Des effets indirects sur le système de régulation des facteurs de croissance, affectant la multiplication des éosinophiles, pourraient aussi jouer un rôle important [144]. Par ailleurs, les éosinophiles possèdent un récepteur à l'interféron α dont la stimulation inhibe le relargage de médiateurs tels que l'ECP, l'EON et l'expression de l'IL5 [147]. Il a aussi été suggéré que l'interféron α pourrait directement promouvoir l'apoptose des PNE.

3. Autres immunosuppresseurs :

Les chimiothérapies classiques (vincristine, chlorambucil, cyclophosphamide, étoposide) et la ciclosporine sont parfois utilisées dans les formes réfractaires [60, 148].

La 2-chlorodeoxyadénosine (Cladribine®) C'est un analogue des nucléotides; il a montré son efficacité dans des pathologies lymphoïdes (leucémie à tricholeucocytes, lymphomes T épidermotropes), pouvant justifier son utilisation dans les l-SHE réfractaires [149].

Greffe de moëlle allogénique est un traitement d'exception. Elle est particulièrement indiquée en cas de transformation aiguë ou de formes graves réfractaires [47].

Toutes ces thérapeutiques doivent maintenant être discutées à la lumière des avancées pathogéniques récentes et du classement nosologique «myéloprolifératif *versus* lymphoïde » quand il est possible.

C.Les nouvelles thérapeutiques :

1. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK)

a. Imatinib mésylate (IM) :

C'est le premier inhibiteur spécifique des protéines à activité tyrosine kinase. Il a montré son efficacité dans la LMC en inhibant la protéine tyrosine kinase Bcr-Abl. Il est capable d'inhiber aussi d'autres protéines tyrosine-kinase dont PDGFR et c-kit.

Son mode d'action repose sur l'inhibition compétitive et spécifique d'un site de liaison à l'adénosine triphosphate sur un domaine catalytique des protéines à activité tyrosine kinase [150].

C'est le traitement du m-SHE avec transcrit de fusion FIP1L1-PDGFR A (2/3 des patients) [46, 48]. Il induit une baisse rapide du taux des éosinophiles, et une réponse clinique sur les manifestations cutanées, digestives et pulmonaires. Il ne semble pas améliorer les symptômes cardiaques. La réponse hématologique et moléculaire est généralement obtenue en moins de 15 jours à des posologies faibles de 100 mg/jour [49, 50]. Cette posologie, près du quart de celle utilisée dans la LMC, s'explique par une 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.

Seul un cas de résistance primaire a été décrit à ce jour [151] et cinq cas de résistance secondaire ont été rapportés [152]. Chez ces derniers patients, il s'agit de l'apparition d'une mutation T674I sur le domaine de fixation de l'ATP (et de l'imatinib), empêchant la fixation de l'imatinib. Cette mutation est analogue à la mutation T315I de la protéine BCR-ABL qui lui confère une résistance à l'imatinib [47].

La question de la durée du traitement n'est pas encore résolue. Une étude préliminaire, évaluant de manière prospective l'arrêt de l'imatinib chez cinq patients F/P+ en rémission moléculaire (définie par une négativité de la recherche du F/P en nested-PCR), a mis en évidence une rechute moléculaire dans tous les cas, motivant la reprise du traitement.

Les effets indésirables sont généralement modérés et dose-dépendants : neutropénie, œdèmes, myalgies, et plus exceptionnellement, poussées d'insuffisance cardiaque [153].

La possibilité de myocardite aiguë, à l'induction d'un traitement par imatinib, a été signalée, probablement par dégranulation des PNE [153], incitant à une surveillance hospitalière ou à une corticothérapie préalable lorsque ce traitement est introduit chez un patient ayant un retentissement cardiaque connu du SHE.

À plus long terme, l'existence (controversée) de cardiomyopathie liée à l'imatinib, mentionnée dans la LMC [154] n'a pas été décrite dans les LCE F/P+. La réversibilité des lésions viscérales (fibrose endomyocardique [155], myélofibrose [156]) semble possible sous imatinib,

b. Autre ITK :

De nouveaux ITK (dasatinib, sorafénib, PKC 412, nilotinib, EXEL 0862) ont été développés pour la LMC et la plupart d'entre eux se sont avérés des inhibiteurs potentiels des récepteurs au PGFRF (α et β). Surtout, ils ont démontré in vitro (lignée cellulaire EOL-1 dérivée d'un patient atteint de LCE F/P) ou in vivo (modèles murins de SMP F/P+), leur capacité à inhiber la prolifération cellulaire en présence du transcrit F/P sauvage mais aussi porteur de la mutation T674I. Ces ITK pourraient s'avérer des thérapeutiques de seconde ligne dans les SHE-M ne répondant pas à l'imatinib, soit en raison d'une mutation identifiée (T674I) de F/P, soit dans l'hypothèse de l'implication d'une autre tyrosine kinase insensible à l'imatinib [47, 157].

2. Les anticorps monoclonaux anti-IL 5 (mepolizumab) [42-44] :

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 α 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 mepolizumab, 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 [158]. Plusieurs articles, incluant au plus cinq patients, ont suggéré l'intérêt des anti-IL-5 dans les SHE [159].

Ces données préliminaires viennent d'être confirmées par une étude internationale multicentrique prospective randomisée, testant le mepolizumab (750 mg/mois intraveineux) contre placebo, chez 85 patients atteints de SHE F/P– cortico-dépendant [160]. L'objectif était d'évaluer l'épargne cortisonique induite par le mepolizumab chez des patients recevant entre 20 et 50 mg/j de prednisone. Dans le groupe mepolizumab, 84% des patients (versus 43% dans le groupe placebo, $p < 0,001$) ont pu diminuer la dose quotidienne de prednisone en dessous de 10 mg/j pendant au moins huit semaines (critère principal). Cette différence était d'autant plus significative que le niveau de cortico-dépendance à l'inclusion était important. Parmi les patients recevant plus de 30 mg/j de prednisone, 77% des patients du groupe mepolizumab ont rempli le critère primaire, contre seulement 8% dans le groupe témoin. Alors que la dose moyenne de prednisone quotidienne était identique à l'inclusion dans les deux groupes (environ 30 mg/j), elle était en moyenne de 6,2 mg à la semaine 36 chez les patients traités, contre 21,8 mg ($p < 0,001$) chez les témoins. Enfin, 47% des patients traités ont pu arrêter leur corticothérapie et ce jusqu'à la fin de l'étude, contre 5% dans le groupe placebo (analyse post hoc). Dans cette étude, 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 mepolizumab. Il s'agit de 11 cas de SHE idiopathique et 3 cas de SHE lymphoïde. L'efficacité de mepolizumab 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 mepolizumab et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.

Parmi les 3 patients atteints de SHE lymphoïdes, deux ont une population lymphocytaire T aberrante CD3+ CD4- CD8-. Sous mepolizumab, bien que toutes manifestations cliniques et biologiques soient contrôlées, la proportion de cette population anormale a augmenté progressivement pour atteindre 60 % et 14 % des lymphocytes totaux sans argument pour une transformation lymphomateuse.

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 [161].

D. Indications thérapeutiques

1. Qui traiter ?

Il semble raisonnable de traiter tous les patients, symptomatiques ou non, ayant un variant myéloprolifératif (LCE F/P+ ou F/P–, SMP-Eo sans anomalie cytogénétique) en raison de la plus grande fréquence des atteintes viscérales (notamment cardiaque) et du risque de transformation en leucémie aiguë à long terme. En revanche, en l'absence d'argument pour un SHE-M, si le bilan étiologique complet et la recherche d'un retentissement viscéral sont négatifs, l'importance de l'HE ne doit pas être un critère de début d'un traitement chez les patients asymptomatiques. En effet, des patients peuvent garder une HE, parfois massive (> 10 G/L) plusieurs années sans aucun retentissement clinique [47].

2. Quand traiter ?

En cas de LCE F/P+, l'imatinib doit être envisagé comme première ligne thérapeutique, avec une efficacité initiale quasi-constante. Il est aussi indiqué dans les autres formes de LCE F/P– impliquant une tyrosine kinase sensible à l'imatinib (transcrit ETV6-PDGFRB dans les translocations 5-12 par exemple). La prescription d'imatinib peut se justifier aussi dans les SHE-M sans anomalie cytogénétique mais avec des arguments indirects de SMP, en raison de la possible implication d'autres TK ou d'autres transcrits impliquant PDGFRA, non identifiables par les outils actuels de biologie moléculaire. Son utilisation 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- α peuvent être proposés [143].

La place des nouveaux ITK reste à définir dans les SHE-M en cas de résistance à l'imatinib. Dans les autres situations, une corticothérapie (prednisone 0,5 à 1 mg/kg/jour) est habituellement efficace, au moins initialement. En cas d'inefficacité ou de cortico-dépendance à un niveau élevé, l'interféron- α , l'hydroxyurée, seuls ou en association, sont alors indiqués [47].

Les anticorps monoclonaux anti-L-5 apparaissent comme une alternative idéale en raison de leur efficacité et de leur profil de tolérance. L'alemtuzumab (anticorps monoclonal anti-CD52 humanisé) et l'allogreffe de moelle sont réservés aux formes réfractaires menaçant le pronostic vital [47].

VIII.Evolution – Pronostic :

Le pronostic des SHE est variable en fonction du type de variant, de l'importance de l'atteinte organique (notamment cardiaque), du risque évolutif vers une pathologie maligne.

Avant 1975, une étude rétrospective avait conclu à une survie d'environ six mois dans le SHE [75], d'autres études rapportaient une survie de neuf mois avec une survie à trois ans de seulement 12 % [162]. La principale cause de morbidité et mortalité est l'insuffisance ventriculaire bilatérale due à une cardiomyopathie restrictive souvent exacerbée par une régurgitation mitrale et/ou tricuspidiennne [80]. L'introduction des corticoïdes et des antimitotiques a considérablement amélioré le pronostic [75] ; des études plus récentes paraissent plus optimistes avec une survie à dix ans de 42 % [104].

Le m-SHE semble en lui-même de mauvais pronostic avec risque de transformation aiguë. Les autres facteurs de mauvais pronostic sont :

- l'atteinte cardiaque, généralement irréversible, contrairement aux autres complications qui semblent bien contrôlées par l'imatinib ;
- l'augmentation du taux de tryptase sérique, corrélée au risque d'atteinte cardiaque;
- la présence du transcrit de fusion *FIL1P1 /PDGFRA*, corrélé au risque cardiaque et à l'évolution en leucémie aiguë myéloïde [163].

Le L-SHE est globalement de meilleur pronostic que le m-SHE car la fréquence des atteintes cardiaques est moindre. L'augmentation du taux des IgE sériques et/ou une hypergammaglobulinémie polyclonale seraient des facteurs de bon pronostic. Le risque évolutif à long terme est la survenue d'un lymphome T périphérique ou cutané [47]. Il est corrélé à l'identification d'anomalies phénotypiques des cellules T, clone aberrant à potentiel « prémalin » [63]. L'association à des anomalies cytogénétiques, notamment la délétion 6q-, semble être un facteur pronostique péjoratif [164].



Conclusion



Il est clair aujourd'hui que les syndromes hyperéosinophilique est une entité hétérogène d'affections d'étiopathogénie diverse. La meilleure compréhension de ces mécanismes pathogénique a permis de mieux éclairer les phénotypes cliniques des SHE, définissant ainsi les variant myéloïde et lymphoïde des SHE. Ainsi, la recherche par cytométrie en flux dans le sang, d'un phénotype lymphocytaire T aberrant voire d'une clonalité T, la cytogénétique conventionnelle, la recherche du transcrit de fusion FIP1L1-PDGFR α , le dosage des tryptases s'imposent comme des éléments essentiels dans l'enquête étiologique d'un SHE.

Cependant, 50% des SHE sont encore considérés comme idiopathiques et qui reste dans un cadre d'attente de plus en plus restreint par les études de cohortes et les avancées de biologie moléculaire. Donc les enjeux futurs sont multiples, comme La découverte et/ou la validation de nouveaux biomarqueurs, facilement utilisables en pratique clinique, devient indispensable : TARC dans les SHE-L, tryptase, mais aussi WT1 dans les SHE-M. L'identification de nouvelles mutations impliquant PDGFR α ou d'autres tyrosines kinase (TK) devrait permettre de mieux définir les indications respectives des différents ITK. Enfin, la compréhension des mécanismes responsables du dérèglement Th2 dans les SHE-L.

Il est évident que les avancées diagnostiques et thérapeutiques ont considérablement amélioré le pronostic, notamment avec l'apport de l'Imatinib mésylate dans les formes myéloïdes, considérées comme les plus graves et l'avenue d'un anticorps monoclonal anti-IL 5, le Mepolizumab, dont plusieurs études récentes suggèrent son intérêt dans les SHE lymphoïde et idiopathique.



Résumé



Résumé

Thèse: Syndromes hyperéosinophiliques : étude rétrospective à propos de 5 cas.

Auteur : CHALOUAH Badr

Mots clés : syndromes hyperéosinophiliques, fibrose endomyocardique, imatinib mésylate, mepolizumab.

Le syndrome hyperéosinophilique désigne une entité hétérogène de manifestations clinico-biologiques ayant en commun l'existence d'une hyperéosinophilie sanguine inexpliquée (supérieure à $1500/\text{mm}^3$), chronique (supérieur à 6 mois) et associée à des lésions tissulaires, définissant ainsi les critères de Chusid et al.

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive sur une période de 6 ans, dans laquelle nous avons rapporté 5 cas de SHE, colligés dans le service de médecine interne B de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V- RABAT.

Il s'agissait de trois femmes et deux hommes d'âge moyen de 37 ans, la maladie a été révélée par une atteinte cardiaque dans deux cas, d'autres manifestations cliniques atteinte pulmonaire et une atteinte cutanée. Le taux des éosinophiles variait entre $1600/\text{mm}^3$ et $5800/\text{mm}^3$. Le diagnostic de SHE myéloïde a été posé dans un seul cas lymphoïde dans deux cas et idiopathique dans deux cas. L'évolution a été favorable dans tous les cas sous corticoïdes associés ou non à l'Imatinib Mésylate.

Il existe une grande hétérogénéité de présentations clinique du SHE, allant d'une forme pauci symptomatique à une atteinte polyviscérale pouvant être fatale le plus souvent par atteinte cardiaque. Des avancées récentes ont permis d'individualiser au sein du SHE un variant myéloïde grâce à la découverte de l'implication de tyrosine kinase (protéine de fusion FIP1L1-PDFGRA) et un variant lymphoïde par production en excès de l'interleukine 5 par des populations T phénotypiquement aberrantes. Cependant, 50% des SHE dit idiopathique restent inexpliqués au plan moléculaire. Le traitement du SHE a longtemps reposé sur les corticoïdes et les immunosuppresseurs avant la découverte de thérapies ciblées, notamment l'imatinib mésylate, premier inhibiteur de tyrosine kinase, et le Mepolizumab, anticorps monoclonal anti-IL 5.

Abstract

Title : hyperéosinophilik syndroms : retrospective study over 5 cases.

Author: CHALOUAH Badr

Key words: hyperéosinophilik syndroms, endomyocardik fibrosis , imatinib mesylate, mepolizumab.

Hypereosinophilic syndrome refers to a heterogeneous entity of clinico-biological events having in common the existence of an unexplained peripheral hyperéosinophilia (greater than 1500/mm³), chronic (greater than 6 months) and associated with tissue damage, thereby defining the criteria of Chusid et al.

It is a descriptive and retrospective study over a period of 6 years, in which we have reported 5 cases of SHE, collected in the Department of internal medicine B of the military hospital of statement Mohammed V-RABAT.

It was three women and two men with an average age of 37, the disease was revealed by cardiac impairment in both cases, other clinical manifestations have been noted as an infringement of lung and skin damage. Eosinophils rate ranged from 1600/mm³ and 5800/mm³. The myeloid SHE diagnosis was made in one case, lymphoid one in two cases and idiopathic in two cases. The evolution was favourable in all cases under corticosteroids with or without the Imatinib mesylate.

There is a significant heterogeneity of the SHE, clinical presentations from a few symptomatic to a polyvisceral failure that may be fatal most often by heart impairment. Recent advances have allowed to individualize in SHE a myeloid variant thanks to the discovery of the involvement of tyrosine kinase (FIP1L1-PDFGRA fusion protein) and a lymphoid variant by production in excess of the interleukin 5 by phenotypically aberrant T populations. However, 50% of HES remains unexplained to the molecular level and defined the idiopathic type. The treatment of the SHE has long rested on corticosteroids and immunosuppressants before the discovery of targeted therapies, including imatinib mesylate, first tyrosine kinase inhibitor, and the Mepolizumab, monoclonal antibody anti - IL 5.

ملخص

العنوان: متلازمات هايبريوسينوفيليا دراسة رجعية بصدد 5 حالات.

من طرف: شلواح بدر

الكلمات الأساسية: متلازمات هايبريوسينوفيليا، تليف قلبي، ايماتينيب ميزيلاط، مييوليزوماب

متلازمة هايبريوسينوفيليك مرض يشير إلى كيان غير متجانسة من الأحداث سريريا وببيولوجيا، التي تشترك فيما بينها بالارتفاع الغير المبررة في الدم لخلايا يوزينوفيليا (أكثر من 1500/مم³) ، المزمّن (أطول من 6 أشهر) والمرتبطة بتلف الأنسجة الناجم عن الحمضات، محددة معايير تشوسيد و من معه. وهي دراسة وصفية رجعية على مدى ست سنوات حول 5 حالات لمتلازمة هايبريوسينوفيليا، في قسم "الطب الباطني ب" بالمستشفى العسكري محمد الخامس-الرباط.

تضمنت الدراسة ثلاثة نساء ورجلان بمتوسط عمر 37 سنة، كشف المرض بتلف قي القلب في حالتين، لوحظت مظاهر سريرية اخرى كاصابة الرئة والجلد. معدل الحمضات تراوح بين 1600/مم³ و 5800/مم³. وقدم تشخيص المتغير النخاعي في حالة واحدة و المتغير اللمفاوي في حالتين والصنف مجهول السبب في حالتينايضا. وكان التطور جيدا في جميع الحالات بعلاج استند على السترويد مع أو بدون Imatinib mesylate.

وهناك تباين كبير في العروض السريرية تتراوح من أعراض خفيفة إلى اعراض اكثر خطورة يمكن أن تكون قاتلة في معظم الحالات بفشل القلب. التطورات العلمية الأخيرة أدت إلى تحديد متغير نخاعي للمتلازمة من خلال اكتشاف تورط تيروزين كيناز (البروتين الانصهار-FIP1L1DGFRAP) والجزئيات التي تمنع مسار هذا الثكاثر (imatinib mesylate) ومتغير لمفاوية بإنتاج كثيف من إينتييرليوكين 5 من طرف خلايا لمفاوية شاذة. ومع ذلك، تظل 50% من حالات متلازمة هايبريوسينوفيليا غير مبررة جزيئيا في انتظار تعريف ادق من خلال دراسات للجماعات العلمية، معرفة متلازمة هايبريوسينوفيليا مجهولة السبب. العلاج استند منذ فترة طويلة على السترويد و ادوية قمع المناعة قبل اكتشاف العلاجات المستهدفة، بما في ذلك imatinib mesylate, أول مانع لتيروزين كيناز، وميوليزوماب، جسم مضاد احادي لإيل-5.



Bibliographie



- [1] Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975;54:1–27.(A3)
- [2] Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1201–14. (A3)
- [3] Cogan E, Schandene L, Crusiaux A, Cochaux P, Velu T, Goldman M. Brief report: clonal proliferation of type 2 helper T cells in a man with the hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 1994;330:535–8.(A3)
- [4] Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994;83:2759-79.(A17)
- [5] Dereure O, Meyer F, Ciurana AJ, Guilhou JJ. Dermatological manifestations of hypereosinophilic syndrome: an unusual observation with protracted course and literature review. *Eur J Dermatol* 1994;4:110-6.(A17)
- [6] Aractingi S, Janin A, Zini JM, Gauthier MS, Chauvenet L, Tobelem G, et al. Specific mucosal erosions in the hypereosinophilic syndrome: evidence for eosinophil protein deposition. *Arch Dermatol* 1996;132:535-41.(A17)
- [7] Harzy T, Allali F, Amine B, Rahmouni R, Hajjaj-Hassouni N. Manifestations cardiaques du syndrome hyperéosinophilique essentiel. *Rev Med Interne* 2005;26:386-92.(A17)

- [8] Gotlib J, Cools J, Malone JM, Schrier S, Gilliland DG, Coutre SE. The FIP1L1-PDGFR α fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. *Blood* 2004;103:2879-91.(A17)
- [9] Lefebvre C, Blettry O, Degoulet P, Guillevin L, Bentata-Pessayre M, Le Thi Huong D, et al. Facteurs pronostiques du syndrome hyperéosinophilique. Etude de 40 observations. *Ann Med Interne* (Paris). 1989;140:253-7.(A17)
- [10] CHUSID MJ, DALE OC, WEST BC, WOLFF SM The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with a review of the literature. *Medicine* 1975; 54:1-27.
- [11] 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.
- [12] Staumont-Sallé D. LF, Capron M., Delaporte E. Peau et éosinophilie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-705- A-10, 2007.
- [13] Decot V, Capron M : [Eosinophils : structure and functions]. *Presse Med* 2006 ; 35 : 113-24.
- [14] 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

- [15] 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.
- [16] DUBOST-BRAMA A, DUBUCQUOI S, JANIN A, CAPRON M, DELAPORTE E. Eosinophiles et Peau: Actualités. *Ann Dermatol Venereol* 1996 ; 123 : 498-509.
- [17] STAHL-BACKDAHL M, INOUE M, GIUDICE GJ, PARKS WC. 92 kDa gelatinase is produced by eosinophils at the site of blister formation in bullous pemphigoid and cleaves the extracellular domain of recombinant 180-kDa bullous pemphigoid autoantigen. *J Clin Invest* 1994 ; 93 : 2022 - 2030.
- [18] Baumhueter S, Dybdal N, Kyle C, Lasky LA. Global vascular expression of murine CD34, a sialomucinlike endothelial ligand for L-selectin. *Blood*. 1994; 84: 2554-65.
- [19] Bochner BS, Luscinskas FW, Gimbrone MA Jr, Newman W, Sterbinsky SA, Derse-Anthony CP et al. Adhesion of human basophils, eosinophils, and neutrophils to interleukin 1-activated human vascular endothelial cells: contributions of endothelial cell adhesion molecules. *J Exp Med*. 1991; 173: 1553-7.
- [20] Morton HC, van Egmond M, van de Winkel JG. Structure and function of human IgA Fc receptors (Fc alpha R). *Crit Rev Immunol*. 1996; 16: 423-40.

- [21] Seminario MC, Saini SS, MacGlashan DW Jr, Bochner BS. Intracellular expression and release of Fc epsilon RI alpha by human eosinophils. *J Immunol.* 1999; 162: 6893-900.
- [22] Kayaba H, Dombrowicz D, Woerly G, Papin JP, Loiseau S, Capron M. Human eosinophils and human high affinity IgE receptor transgenic mouse eosinophils express low levels of high affinity IgE receptor, but release IL-10 upon receptor activation. *J Immunol.* 2001; 167: 995-1003.
- [23] Daëron M. Fc receptor biology. *Annual Review in Immunology.* 1997; 203-34.
- [24] Elsner J, Oppermann M, Kapp A. Detection of C5a receptors on human eosinophils and inhibition of eosinophil effector functions by anti-C5a receptor (CD88) antibodies. *Eur J Immunol.* 1996; 26: 1560-4.
- [25] Sun Q, Jones K, McClure B, Cambareri B, Zacharakis B, Iversen PO. et al. Simultaneous antagonism of interleukin-5, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interleukin-3 stimulation of human eosinophils by targetting the common cytokine binding site of their receptors. *Blood.* 1999; 94: 1943-51.
- [26] V. Decot, M. Capron, Le polynucléaire éosinophile : Structure et fonctions, *Presse Med.* 2006; 35: 113-24
- [27] Hartnell A, Kay AB, Wardlaw AJ. IFN-gamma induces expression of Fc gamma RIII (CD16) on human eosinophils. *J Immunol.* 1992; 148: 1471-8.

- [28] Ishiharu C, Ochiai K, Kagami M, Matsuyama G, Koya N, Tomioka H. Interferon-gamma receptor beta-chain expression and formation of alpha- and beta-chain complexes after receptor conjugation on human peripheral eosinophils. *Int Arch Allergy Immunol.* 1998; 117 Suppl 1: 72-6.
- [29] Aldebert D, Lamkhioued B, Desaint C, Gounni AS, Goldman M, Capron A et al. Eosinophils express a functional receptor for interferon alpha: inhibitory role of interferon alpha on the release of mediators. *Blood.* 1996; 87: 2354-60.
- [30] Eisma R J, Allen JS, Lafreniere D, Leonard G, Kreutzer DL. Eosinophil expression of transforming growth factor-beta and its receptors in nasal polyposis: role of the cytokines in this disease process. *Am J Otolaryngol.* 1997; 18: 405-11.
- [31] Luttmann W, Franz P, Schmidt S, Barth J, Matthys, H, Virchow JC Jr. Inhibition of HLA-DR expression on activated human blood eosinophils by transforming growth factor-beta1. *Scand J Immunol.* 1998; 48: 667-71
- [32] Dunzendorfer S, Kaneider NC, Kaser A, Woell E, Frade JM, Mellado M et al. Functional expression of chemokine receptor 2 by normal human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: 581-7.
- [33] Shi HZ. Eosinophils function as antigen-presenting cells. *J Leukoc Biol.* 2004; 76: 5207.

- [34] Ohkawara Y, Lim KG, Xing Z, Glibetic M, Nakano K, Dolovich J et al. CD40 expression by human peripheral blood eosinophils. *J Clin Invest.* 1996; 97: 1761-6.
- [35] Yokomizo T, Izumi T, Chang K, Takuwa Y, Shimizu TA G-protein-coupled receptor for leukotriene B4 that mediates chemotaxis. *Nature.* 1997; 387: 620-4.
- [36] Urasaki T, Takasaki J, Nagasawa T, Ninomiya H. Pivotal role of 5-lipoxygenase in the activation of human eosinophils: platelet-activating factor and interleukin- 5 induce CD69 on eosinophils through the 5-lipoxygenase pathway. *J Leukoc Biol.* 2001; 69: 105-12.
- [37] Hansel TT, De Vries IJ, Carballido JM, Braun RK, Carballido-Perrig N, Rihs S et al. Induction and function of eosinophil intercellular adhesion molecule-1 and HLA-DR. *J Immunol.* 1992; 149: 2130-6.
- [38] Hossain M, Okubo Y, Horie S, Sekiguchi M. Analysis of recombinant human tumour necrosis factor-alpha-induced CD4 expression on human eosinophils. *Immunology.* 1996; 88: 301-7.
- [39] Dunne DW, Richardson BA, Jones FM, Clark M, Thorne KJ, Butterworth AE. The use of mouse/human chimaeric antibodies to investigate the roles of different antibody isotypes, including IgA2, in the killing of *Schistosoma mansoni* schistosomula by eosinophils. *Parasite Immunol.* 1993; 15: 181-5.

- [40] Gounni AS, Lamkhioued B, Ochiai K, Tanaka Y, Delaporte E, Capron A et al. High-affinity IgE receptor on eosinophils is involved in defence against parasites. *Nature*. 1994; 367: 183-6.
- [41] Rosenberg HF, Domachowske JB. Eosinophils, eosinophil ribonucleases, and their role in host defense against respiratory virus pathogens. *J Leukoc Biol*. 2001; 70: 691-8.
- [42] Lacy P, Moqbel R. Immune effector functions of eosinophils in allergic airway inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001; 1: 79-84.
- [43] Ferland C, Flamand N, Davoine F, Chakir J, Laviolette M. IL-16 activates plasminogen-plasmin system and promotes human eosinophil migration into extracellular matrix via CCR3-chemokine-mediated signaling and by modulating CD4 eosinophil expression. *J Immunol*. 2004; 173: 4417-24.
- [44] 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.
- [45] Dubucquoi S, Capron M. L'éosinophile: une cellule à deux visages dans la réponse inflammatoire. In: Russo-Marie F, Peltier A, Polla B, eds. *L'inflammation*. John Libbey Eurotext; 1998: 55-68.
- [46] *F. BALLANGER, S. BARBAROT, M. HAMIDOU*, Syndromes hyperéosinophiliques primitifs : Actualités, *Ann Dermatol Vénereol* 2006;133:487-94

- [47] 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
- [48] Cools J, de Angelo DJ, Gotlib J, Strover 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.
- [49] 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.
- [50] Pardanani A, Ketterling RP, Li CY, Patnaik MM, Wolanskyj AP, Elliott MA, et al. FIP1L1-PDGFRα 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.
- [51] Jovanovic JV, Score J, Waghorn K, Cilloni D, Gottardi E, Metzgeroth G, et al. Low-dose imatinib mesylate leads to rapid induction of major molecular responses and achievement of complete molecular remission in FIP1L1-PDGFRα-positive chronic eosinophilic leukemia. *Blood* 2007;109:4635–40.

- [52] Roche-Lestienne C, Lepers S, Soenen-Cornu V, Kahn JE, Lai JL, Hachulla E, et al. Molecular characterization of the idiopathic hypereosinophilic syndrome (HES) in 35 French patients with normal conventional cytogenetics. *Leukemia* 2005;19:792–8.
- [53] Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JS, Gleich GJ, Huss-Marp J, HKahn JE, et al. Hypereosinophilic syndrome: A multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1319–25.
- [54] Cortes J, Ault P, Koller C, Thomas D, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Efficacy of imatinib mesylate in the treatment of idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 2003; 101:47146
- [55] Pardanani A, Ketterling RP, Brockman SR, Flynn HC, Paternoster SF, Shearer BM, et al. CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFR α fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003;102: 3093-6.
- [56] Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994;83:2759–79.
- [57] Klion AD, Noel P, Akin C, Law MA, Gilliland DG, Cools J, et al. Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis, and imatinib responsiveness. *Blood* 2003;101:4660–6.

- [58] Vandenberghe P, Wlodarska I, Michaux L, Zachee P, Boogaerts M, Vanstraelen D, et al. Clinical and molecular features of FIP1L1-PDFGRA (+) chronic eosinophilic leukemias. *Leukemia* 2004;18: 734–42.
- [59] 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.
- [60] Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994;83:2759-79.
- [61] Basten A, Beeson PB. Mechanism of eosinophilia. Role of the lymphocyte. *J Exp Med* 1970; 131:1288-305.
- [62] Raghavachar A, Fleischer S, Frickhofen N, Heimpel H, Fleischer B. T lymphocyte control of human eosinophilic granulopoiesis. Clonal analysis in an idiopathic hypereosinophilic syndrome. *J Immunol* 1987;139: 3753-8.
- [63] Simon HU, Plotz SG, Dummer R, Blaser K. Abnormal clones of T cells producing interleukin-5 in idiopathic eosinophilia. *N Engl J Med* 1999;341: 1112-20
- [64] Brugnani D, Airo P, Rossi G, Bettinardi A, Simon HU, Garza L, et al. A case of hypereosinophilic syndrome is associated with the expansion of a CD3-CD4+ T-cell population able to secrete large amounts of interleukin-5. *Blood* 1996;87:1416-22.

- [65] Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Recent advances in pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes. *Allergy* 2004;59: 673-89.
- [66] Willard-Gallo KE, Badran BM, Ravoet M, Zerghe A, Burny A, Martiat P, et al. Defective CD3gamma gene transcription is associated with NFATc2 overexpression in the lymphocytic variant of hypereosinophilic syndrome. *Exp Hematol* 2005;33:1147–59.
- [67] Roufosse F, Schandene L, Sibille C, Willard-Gallo K, Kennes B, Efir A, et al. Clonal Th2 lymphocytes in patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 2000; 109:540-8.
- [68] Roumier AS, Grardel N, Lai JL, Becqueriaux I, Ghomari K, de Lavareille A, et al. Hypereosinophilia with abnormal T cells, trisomy 7 and elevated TARC serum level. *Haematologica* 2003; 88:ECR24.
- [69] Simon HU, Yousefi S, Dommann-Scherrer CC, Zimmermann DR, Bauer S, Barandun J, et al. Expansion of cytokine-producing CD4-CD8-T cells associated with abnormal Fas expression and hypereosinophilia. *J Exp Med* 1996;183:1071-82.
- [70] O'Shea JJ, Jaffe ES, Lane HC, MacDermott RP, Fauci AS. Peripheral T cell lymphoma presenting as hypereosinophilia with vasculitis. Clinical, pathologic, and immunologic features. *Am J Med* 1987 ;82 :539-45.

- [71] Bagot M, Bodemer C, Weschler J, Divine M, Haioun C, Capesius C, et al. Lymphome T non épidermotrope précédé pendant plusieurs années par un syndrome hyperéosinophilique. *Ann Dermatol Venereol* 1990;117:883-5.
- [72] Vaklavas C, Tefferi A, Butterfield J, Ketterling R, Verstovsek S, Kantarjian H, et al. 'Idiopathic' eosinophilia with an Occult T-cell clone: prevalence and clinical course. *Leuk Res* 2007;31:691–4.
- [73] Roufosse F, Cogan E, Goldman M. The hypereosinophilic syndrome revisited. *Annu Rev Med* 2003;54:169–84.
- [74] Ravoet M, Sibille C, Roufosse F, Duvillier H, Sotiriou C, Schandene L, et al. 6q- is an early and persistent chromosomal aberration in CD3-CD4+Tcell clones associated with the lymphocytic variant of hypereosinophilic syndrome. *Haematologica* 2005;90:753–65.
- [75] T. Harzy, F. Allali, B. Amine et al. , Manifestations cardiaques du syndrome hyperéosinophilique essentiel, *rev méd interne* 26 (2005) 386–392.
- [76] Prin L, Dubucquoi S, Roumier AS. Hyperéosinophilie. Orientation diagnostique. *Rev Prat* 2000;50:995–1002.
- [77] Delaporte E. Du syndrome de Wells à la « maladie éosinophilique ». *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:207-11.
- [78] Blanc A-S, Blétry O. Hyperéosinophilies dites essentielles. *Rev Prat* 2000;50:616–21.

- [79] Blétry O, Solal P, Herreman G, Brousse N, Chomette G, Bernard JF, et al. Manifestations cardiaques du syndrome hyperéosinophilique (15 observations). *Ann Med Interne (Paris)* 1981;132:16–25. (101] : Oakley C, Olsen EGJ. Eosinophilia and heart disease. *Br Heart J* 1977;39:233–7.
- [80] Oakley C, Olsen EGJ. Eosinophilia and heart disease. *Br Heart J* 1977;39:233–7.
- [81] Blétry O, Scheuble C, Cereze P, Masquet C, Priollet P, Balafrej M, et al. manifestations cardiaques du syndrome hyperéosinophilique. Intérêt de l'échographie bidimensionnelle (12 observations). *Arch Mal Coeur* 1984;6:633–41.
- [82] Parillo JE, Borer JS, Henry WL, Wolff SM, Fauci AS. The cardiovascular manifestations of the hypereosinophilic syndrome. Prospective study of 26 patients, with review of the literature. *Am J Med* 1979;67: 572–82.
- [83] Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*. 2001;218:215-23.
- [84] Debl K, Djavidani B, Buchner S, et al. Time course of eosinophilic myocarditis visualized by CMR. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10:21.

- [85] Galiuto L, Enriquez-Sarano M, Reeder GS, Tazelaar HD, Li JTC, Miller FA, et al. Eosinophilic myocarditis manifesting as myocardial infarction: early diagnosis and successful treatment. *Mayo Clin Proc* 1997;72: 603–10.
- [86] Aissi K, Rossi P, Le TBV, Granel B, Bagnères D, Demoux AL, et al. Myocardite nécrosante révélant une leucémie aiguë lymphoblastique hyperéosinophilique. *Rev Med Interne* 2006;27:869–73.
- [87] Fourcade L, Heno P, Paule P, Braem L, Quilici J, Bonnet D, et al. Myocardite aiguë et pneumopathie à éosinophiles : évolution favorable après traitement médical et suivi à long terme. *Arch Mal Coeur* 2004;97:61–6.
- [88] De Mello DE, Liapis H, Jureidini S, Nouri S, Kephart GM, Gleich GJ. Cardiac localization of eosinophil-granule major basic protein in acute necrotizing myocarditis. *N Engl J Med* 1990;323:1542–5.
- [89] Subhash HS, Asishkumar M, Jonathan M. Unusual cardiac manifestation of hypereosinophilic syndrome. *Postgrad Med J* 2002;78(922): 490–1.
- [90] Jakob M, Ritter M, Peter J, Walter E, Kiowski W, Foutana A, Jenni R. Idiopathic hypereosinophilic vasculitis. *Circulation* 1995;91:2851.
- [91] Lui CY, Makoui C. Severe constrictive pericarditis as an unsuspected cause of death in a patient with idiopathic hypereosinophilic syndrome and restrictive cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1988;11:502–4.

- [92] OFFIDANI A, BERNARDINI ML, SIMONETTI O, SIMONCINI C, GIANGIACOMINI M, BOSSI G. Hypereosinophilic dermatosis : skin lesions as the only manifestation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome? Br J Dermatol 2000 ; 143 : 675-676
- [93] BARNA M, KEMENY L, DOBOZY A. Skin lesions as the only manifestation of the hypereosinophilic syndrome. Br J Dermatol 2000 ; 136: 646-647.
- [94] DEREURE O, MEYER F, CIURANA AJ, GUILHOU JJ. Dermatological manifestations of idiopathic hypereosinophilic syndrome: an unusual observation with protracted course and literature review. Eur J Dermatol 1994; 4: 110-116.
- [95] LEIFERMAN KM, O'DUFFY JD, PERRY HO, GREIPP PR, GIULIANI ER, GLEICH G J. Recurrent incapacitating mucosal ulcerations. A prodrome of the hypereosinophilic syndrome. JAMA 1982; 247(7): 1018-1020.
- [96] GRANEL B, SERRATRICE J, SWIADER L, HORSHOWSKI N, BLAISE D, VEY N, METRAS D, HABIB G, DISDIER P, WEILLER PJ. Lymphomatoid papulosis associated with both severe hypereosinophilic syndrome and CD30 positive large T-cell lymphoma. Cancer 2000; 89: 2138-2143.
- [97] FITZPATRICK JE, JOHNSON C, SIMON P. Cutaneous microthrombi: a histology clue to the diagnosis of hypereosinophilic syndrome. Am J Dermatopathol 1987; 9 : 419-422.

- [98] WELLER PF, BUBLEY GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994; 83 (10) : 2759-2779
- [99] WEINGARTEN JS, O'SHEAL SF, MARGOLIS WS. Eosinophilic meningitis and the hypereosinophilic syndrome. Case report and review of the literature. *Am J Med* 1985; 78 : 674-676.
- [100] DIAZ F, COLLAZOS J. Reversible cerebellar involvement in the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Post Grad Med* 1999; 75 (886) : 477-479.
- [101] ARNAUD A, LAGUENY A, HERMOSSILA E, FERRER X, VITAL C, JULIEN J. Multinévrite au cours d'un syndrome d'hyperéosinophilie essentielle. *Rev Neurol* 1997 ; 153 : 785-789. 151
- [102] ISHIDA Y, HAYASHI M, HIGAKI A, MATSUMOTO K, LIKURA Y, ISHIKAWA J, KIDA K. Hypereosinophilic syndrome with generalized myasthenia gravis. *J Pediatr* 1996; 128: 369-372.
- [103] FAUCI AS, HARLEY JB, ROBERTS WC, FERRANS VJ, GRALNICK HR, BJORNSON BH. NIH Conference. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 1982; 97 : 78-92.
- [104] LEFEBVRE C, BLETRY O, DEGOULET P, GUILLEVIN L, BENTATA PESSAYRE M, LE THI HUONG DU, GODEAU P. Facteurs pronostiques du syndrome hyperéosinophilique. Etude de 40 observations. *Ann Med Interne* 1989; 140: 253-257.

- [105] CHUSID MJ, DALE OC, WEST BC, WOLFF SM The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with a review of the literature. *Medicine* 1975; 54:1-27.
- [106] WINN RE, KOLLEF MH, MEYER JI. Pulmonary involvement in the hypereosinophilic syndrome. *Chest* 1994; 105 : 656-660.
- [107] LEVESQUE H, ELIE-LEGRAND MC, THOREL JM, TOUCHAIS O, GANCEL A, HECKETSWEILLER P, COURTOIS H. Syndrome hyperéosinophilique idiopathique à manifestations digestives prédominantes ou gastroentérite à éosinophiles? *Gastroenterol Clin Biol* 1990 ; 14 : 586-588.
- [108] EUGENE C, GURY B, BERGUE A, QUEVAUVILLIERS B. Ictère révélant une atteinte pancréatique au cours d'un syndrome hyperéosinophilique idiopathique. *Gastroenterol. Clin Biol* 1984 ; 8 : 966-969.
- [109] ASSA'AD AH, SPICER RL, NELSON DP, ZIMMERMANN N, ROTHENBERG ME. Hypereosinophilic syndromes. *Chem Immunol* 2000; 76 : 208-229.
- [110] DESREUMAUX A, WALLAERT B, JANIN A. Hyperéosinophilies tissulaires. *Rev Prat* 2000 ; 50 : 630-635.
- [111] LAMARQUE P, DJOSSOU F, FACH J, MALVY D, LEBAIL B, LONGYBOURSIER M, LE BRAS M. Syndrome d'hyperéosinophilie idiopathique et hépatite spécifique. A propos d'une observation. *Rev Méd Interne* 1998 ; 19: 209-210.

- [112] BENTATA-PESSAYRE M, CALLARD P, DEGOTT C, LEFEBVRE C, LARIF B, BLETRY O. Manifestations hépatiques au cours du syndrome hyperéosinophilique. Résultats d'une étude rétrospective portant sur 40 observations. Communication au XVI ème congrès de la SNFMI, Nantes, juin 1987.
- [113] ICHIKAWA N, TANIGUCHI A, AKAMA H, ISHIGURO H, KURIHARA T, TERA I C, HARA M, KASHIWASAKI S. Sclerosing cholangitis associated with hypereosinophilic syndrome. Intern Med 1997; 36 : 561-564.
- [114] YAMADA T, SHINOHARA K, KATSUKI K. A case of idiopathie hypereosinophilic syndrome complicated with disseminated intravascular coagulation. Am J Hematol 1998 ; 59(1): 100-101.
- [115] GUMRUK F, GURGEY A, ALTAY C. A case of hypereosinophilic syndrome associated with factor V Leiden mutation and thrombosis. Br J Haematol 1998; 101 : 208-211.
- [116] HACHULLA E, HATRON PY, JANIN A, ROBERT Y, DEVULDER B. Artérite digitale, thrombose et syndrome hyperéosinophilique: une complication exceptionnelle. Rev Méd Interne 1995 ; 16 : 434-436.
- [117] T. Zenone, P. Ligeon-Ligeonnet, et al. Syndrome hyperéosinophilique associé à une pseudo-tumeur inflammatoire orbitaire. Presse Med 2005; 34: 1141-2

- [118] CHEVET D, GIE S, LE POGAMP P, RAMEE MP, GARY J. Atteinte rénale du syndrome hyperéosinophilique primitif. *Néphrologie* 1985 ; 6 : 81.
- [119] GIUDICELLI CP, DIDELOT F, DUVIC C, DESRAME J, HERODY M, NEDELEC G. Eosinophilie et pathologie rénale. *Méd Trop* 1998 ; 58 (4 bis) : 477-481.
- [120] Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, et al. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2005;26:1461-74.
- [121] J. ten Oever, L.J.H.J. Theunissen, L.W. Tick, Cardiac involvement in hypereosinophilic Syndrome, the netherland journal of medecine, may 2011, vol. 69, no 5, 240-244.
- [122] FLAUM MA, SCHOOLEY RT, FAUCI AS, GRALNICK HR. A clinicopathologic correlation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome.!. *Hematologic manifestations. Blood* 1981 ; 58 : 1012-1020.
- [123] Heldin CH, Westermarck B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev* 1999;79:1283–316.
- [124] Buitenhuis M, Verhagen LP, Cools J, Coffey PJ. Molecular mechanisms underlying FIP1L1-PDGFR α -mediated myeloproliferation. *Cancer Res* 2007;67:3759–66.
- [125] BRITO-BABAPULLE F. Clonal eosinophilic disorders and the hypereosinophilic syndrome. *Blood Rev* 1997; 11 : 129-145

- [126] RIPERT C. Hyperéosinophilies réactionnelles des parasitoses. Rev Prat 2000 ; 50: 602-607
- [127] TONNEL AB, TILLIE-LEBLOND I. Hyperéosinophilies réactionnelles des états d'hypersensibilité. Rev Prat 2000 ; 50 : 608-611
- [128] A. Abouzahir, P. Chaurin, G. Coutant, J.M. Garcin, Le syndrome de Gleich : un cas et revue de la littérature, Service de médecine interne, hôpital d'instruction des armées Bégin, Clinique médicale, hôpital d'instruction des armées Val-de-Grâce, France, La revue de médecine interne 26 (2005) 137–140
- [129] GENEREAU I. Hyperéosinophilies réactionnelles des cancers. Rev Prat 2000 ; 50 : 612-615.
- [130] DOMBRET H. Hyperéosinophilies chroniques et hémopathies malignes. Rev Prat 2000 ; 50 : 627-629.
- [131] Bain B, Pierre R, Imbert M, Vardiman JW, Brunning RD, Flandrin G. Chronic eosinophilic leukaemia and the hypereosinophilic syndrome. WHO classification of tumours; pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001, pp.29–31
- [132] Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. Leukemia 2008;22:14–22.

- [133] DESREUMAUX P, WALLAERT B, JANIN A. Hyperéosinophilies tissulaires. Rev Prat 2000 ; 50 : 630-635.
- [134] COGAN E. Hypereosinophilies : mise au point clinique. Rev Méd Brux 1994 ; 15 : 55-60.
- [135] Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ, Nutman TB, Rothenberg ME, Simon HU, et al. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. J Allergy Clin Immunol 2006;117:1292–302.
- [136] Pitini V, Teti D, Arrigo C, Righi M. Alemtuzumab therapy for refractory idiopathic hypereosinophilic syndrome with abnormal T cells: a case report. Br J Haematol 2004;127:477
- [137] Ueno NT, Anagnostopoulos A, Rondon G, Champlin RE, Mikhailova N, Pankratova OS, et al. Successful non-myeloablative allogeneic transplantation for treatment of idiopathic hypereosinophilic syndrome. Br J Haematol 2002;119:131–4.
- [138] BLANC AS, BLETRY O. Hyperéosinophilies dites essentielles. Rev Prat 2000 ; 50: 616-621.
- [139] PARILLO JE, FAUCI AS, WOLFF SM. Therapy of the hypereosinophilic syndrome. Ann Intern Med 1978; 89 : 167-172.
- [140] BLETRY O, BODEMER C, GODEAU P. Syndrome hyperéosinophilique: aspects cliniques. Rev Méd Interne 1987 ; 8 : 292-301.

- [141] PRIN L, LEFEBVRE P, GRUART V, CAPRON M, STORME L, FORMSTECHE 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 1989; 78 : 383-389.
- [142] ALBRECHT AE, HARTMANN BW, KURZ C, CARTES F, HUSSLEIN PW. Idiopathie hypereosinophilic syndrome and pregnancy. Acta obstet Gynecol Scand 1997; 76 : 485-486
- [143] 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.
- [144] 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
- [145] ZIELINSKI RM, LAWRENCE WD. Interferon-a for the hypereosinophilic syndrome. Ann Intern Med 1990; 113 (9): 716-718. 193-
- [146] 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.

- [147] ALDEBERT D, LAMKHIOUED B, DESAINT C, SOUSSI GOUNNI A, GOLDMAN M, CAPRON A, PRIN L, CAPRON M. Eosinophils express a functional receptor for interferon α on the release of mediators. *Blood* 1996; 87(6) : 2354-2360
- [148] 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.
- [149] Jabbour E, Verstovsek S, Giles F, Gandhi V, Cortes J, O'Brien S, et al. Chlorodeoxyadenosine and cytarabine combinaison therapy for idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Cancer* 2005;104;541-6.
- [150] Tefferi A. Blood eosinophilia: a new paradigm in disease classification, diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005;80:75-83.
- [151] Simon D, Salemi S, Yousefi S, Simon HU. Primary resistance to imatinib in Fip1-like 1-platelet-derived growth factor receptor alphapositive eosinophilic leukemia. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121: 1054–6.
- [152] Lierman E, Michaux L, Beullens E, Pierre P, Marynen P, Cools J, et al. FIP1L1-PDGFRalpha D842V, a novel panresistant mutant, emerging after treatment of FIP1L1-PDGFRalpha T674I eosinophilic leukemia with single agent sorafenib. *Leukemia* 2009;23: 845–51

- [153] 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.
- [154] Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006;12:908–16.
- [155] 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.
- [156] 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.
- [157] Lierman E, Folens C, Stover EH, Mentens N, Van Miegroet H, Scheers W, et al. Sorafenib is a potent inhibitor of FIP1L1-PDGFRalpha and the imatinib-resistant FIP1L1-PDGFRalpha T674I mutant. *Blood* 2006;108: 1374–6.
- [158] 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.

- [159] Klion AD, Law MA, Noel P, Kim YJ, Haverty TP, Nutman TB. Safety and efficacy of the monoclonal anti-interleukin-5 antibody SCH55700 in the treatment of patients with hypereosinophilic syndrome. *Blood* 2004;103:2939–41.
- [160] 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.
- [161] F. Ackermann, I. Marroun, A.-M. Piette et al. Utilisation du mépolizumab dans les syndromes hyperéosinophiliques : l'expérience du service de médecine interne de l'hôpital Foch *La Revue de Médecine Interne*, Volume 31, Supplement 3, December 2010, Page S343
- [162] Ault P, Cortes J, Koller C, Kaled ES, Kantarjian H. Response of idiopathic hypereosinophilic syndrome to treatment with imatinib mesylate. *Leuk Res* 2002;26:881–4.
- [163] Vandenberghe P, Wlodarska I, Michaux L, Zachee P, Boogaerts M, Vanstraelen D, et al. Clinical and molecular features of FIP1L1-PDGFR α (+) chronic eosinophilic leukemias. *Leukemia* 2004;18:734-42.
- [164] Ravoet M, Sibille C, Roufosse F, Duvillier H, Sotiriou C, Schandene L, et al. 6q- is an early and persistent chromosomal aberration in CD3-CD4⁺ T-cell clones associated with the lymphocytic variant of hypereosinophilic syndrome. *Haematologica* 2005;90:753-65.

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 الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأنا أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأنا أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعي 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 بشريفي.

والله على ما أقول شهيد .

متلازمات هيبيريوزينو فيلينا:
دراسة رجعية بصدد 05 حالات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد : بدر شلوا

المزاد في: 07 مارس 1984 بزراردة (تازة)

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: متلازمات هيبيريوزينو فيلينا – تليف القلب – إيماتينيب مزيلات – ميبوليز ماب.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد : الجيلالي الشعري

أستاذ في الطب الباطني

السيد : علي أبو زهير

أستاذ في الطب الباطني

السيد : خالد النيبني

أستاذ في الطب الباطني

السيد : عبد القادر بالمكي

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد : كمال الدغمي

أستاذ في علم الدم السريري