

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

Année 1990



Thèse n° 161

**DIAGNOSTIC D'UNE HYPEREOSINOPHILIE  
DANS UN SERVICE DE MEDECINE INTERNE  
( A PROPOS DE 38 OBSERVATIONS )**

**THESE**

pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine  
présentée et soutenue publiquement le 5 Octobre 1990

**PAR**

**Martine CRANSAC**

née le 19 Septembre 1962 à LIMOGES (Haute-Vienne)

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

Monsieur le Professeur LIOZON, \_\_\_\_\_ Président

Monsieur le Professeur BEYLOT, Université de Bordeaux II \_\_\_\_\_ Juge

Madame le Professeur BORDESSOULE, \_\_\_\_\_ Juge

Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT, \_\_\_\_\_ Juge

Madame le Professeur PESTRE-ALEXANDRE, \_\_\_\_\_ Juge

Madame le Docteur VIDAL, C.H.R. Limoges \_\_\_\_\_ Membre invité

: UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

-DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD  
-ASSESEURS : Monsieur le Professeur PIVA  
: Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT :

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie Infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine Interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique Obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de Chirurgie digestive
de LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESPRODES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUNOYER Jean	Clinique de Chirurgie orthopédique et traumatologique
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques

LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
NICOT Georges	Pharmacologie
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

Je dédie ce travail

A mes parents

A ma grand-mère, à mes grand-parents

A mes soeurs, à mon frère, à mon beau-frère

A toute ma famille

A tous mes amis,  
Ils se reconnaîtront

A tous ceux qui m'ont fait confiance, m'ont soutenue et  
m'ont permis de parvenir à ce jour

A Didier

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur F. LIOZON  
Professeur des Universités de Clinique Médicale A  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de Service  
Officier des Palmes Académiques

*Vous nous faites le grand honneur de présider  
cette thèse ; nous vous en remercions.*

*Vous avez su nous intéresser à la Médecine Interne  
par votre compétence et votre rigueur intellec-  
tuelle.*

*Que ce travail soit le témoignage de notre  
admiration et de notre profond respect.*

A nos Juges

Monsieur le Professeur J. BEYLOT  
Professeur de Médecine Interne  
Praticien hospitalier - Chef de Service  
Directeur du département de Médecine Praticienne,  
3ème cycle  
Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

*Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail. Nous vous en remercions.*

*Soyez assuré de notre respectueuse considération.*

Madame le Professeur M. PESTRE-ALEXANDRE  
Professeur des Universités de Parasitologie  
Biologiste des Hôpitaux  
Chef de Service  
Officier des Palmes Académiques  
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Votre accueil indulgent et votre aide pour ce travail nous furent précieux.*

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites de participer à notre jury.*

Monsieur le Professeur C. LEROUX-ROBERT  
Professeur des Universités de Néphrologie  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de Service  
Chevalier des Palmes Académiques

*Le stage que nous avons passé dans votre service fut riche d'enseignements. Vos qualités humaines et votre compétence nous ont marqués. Que ce travail soit la traduction de nos remerciements et de notre respect.*

Madame le Professeur D. BORDESSOULE  
Professeur des Universités d'Hématologie et Transfusion

*C'est auprès de toi qu'est née ma passion pour  
l'Hématologie. Je te remercie de la confiance que  
tu m'as témoignée tout au long de mon internat.  
Ton aide fut chaque jour précieuse.  
Que ce travail soit pour toi le témoignage d'une  
admiration sympathique et chaleureuse.*

Madame le Docteur E. VIDAL  
Médecin des Hôpitaux

*Une grande partie de ce travail n'a été possible  
que grâce à toi.  
Ta compétence dynamique, tes qualités humaines  
ont force d'exemple et suscitent ma sympathie.*

Remerciements

A Michèle PETITCOLOT, surveillante en Médecine Interne A

Aux infirmières du secteur d'Hématologie

Au personnel de consultation du service de Médecine  
Interne A

A Marie-Christine et Dominique

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE I : LE POLYNUCLEAIRE EOSINOPHILE : DONNEES FONDAMENTALES

CHAPITRE II : SERIE PERSONNELLE

CHAPITRE III : ANALYSE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE IV : COMMENTAIRES DES OBSERVATIONS

CHAPITRE V : INTERET DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES ET CONDUITE  
A TENIR DEVANT UNE HYPEREOSINOPHILIE

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ABREVIATIONS

CFu-c	: Colony forming unit-cells
CFu-E0	: Colony forming unit-eosinophil
ECF	: Eosinophil chemotactic factor
ECF-A	: Eosinophil chemotactic factor-Activity
ECP	: Eosinophil cationic protein
EDI	: Eosinophil derived inhibitor
EDN	: Neurotoxine dérivée des éosinophiles
EFR	: Explorations fonctionnelles respiratoires
EPO	: Peroxydase eosinophil
EPX	: Protein eosinophil X
GM CSF	: Granulocyte-macrophage colony stimulating factor
HETE	: Hydroxyeicosatetraenoic acid
IgA	: Immunoglobuline A
IgE	: Immunoglobuline E
IgG	: Immunoglobuline G
IL <sub>1</sub>	: Interleukine 1
IL <sub>2</sub>	: Interleukine 2
IL <sub>3</sub>	: Interleukine 3
IL <sub>5</sub>	: Interleukine 5
LAL	: Leucémie aiguë lymphoblastique
LTB <sub>4</sub>	: Leucotriène B <sub>4</sub>
LTC <sub>4</sub>	: Leucotriène C <sub>4</sub>
LTD <sub>4</sub>	: Leucotriène D <sub>4</sub>
MBP	: Major basic protein
NFS	: Numération formule sanguine
PAF	: Platelet activating factor
PAL	: Phosphatases alcalines leucocytaires
PAN	: Périartérite noueuse
PGE <sub>1</sub>	: Prostaglandine E <sub>1</sub>
PGE <sub>2</sub>	: Prostaglandine E <sub>2</sub>
PNE	: Polynucléaire éosinophile
PNN	: Polynucléaire neutrophile
RAST	: Radio-allergo-sorbent test
SHE	: Syndrome hyperéosinophilique essentiel
SRS of A	: Slow reactive substance of anaphylaxis
VS	: Vitesse de sédimentation

## INTRODUCTION

La découverte d'une hyperéosinophilie est une situation fréquente en médecine interne.

Elle peut constituer une anomalie biologique d'une pathologie cliniquement évidente telle que les états allergiques, les vascularites systémiques, ou pour laquelle quelques examens complémentaires permettront rapidement d'arriver au diagnostic.

Au contraire, malgré de nombreuses explorations, l'étiologie peut rester mystérieuse et c'est l'évolution et la répétition des explorations qui permettront parfois de classer l'hyperéosinophilie dans le groupe des syndromes hyperéosinophiliques essentiels, cadre nosologique hétérogène aux frontières de la médecine interne et de l'hématologie.

En revoyant la littérature, nous avons voulu :

- préciser les fonctions des polynucléaires éosinophiles et la notion d'éosinotoxicité,
- citer les pathologies les plus fréquemment associées à une hyperéosinophilie et comparer les 38 observations étudiées de manière rétrospective à ces données,
- essayer de dégager une stratégie d'exploration d'une hyperéosinophilie.

CHAPITRE I

LE POLYNUCLEAIRE EOSINOPHILE

DONNEES FONDAMENTALES

WHARTON-JONES est le premier à avoir observé le polynucléaire éosinophile (PNE) dans le sang périphérique en 1846 ; mais c'est en 1879 qu'il est identifié par Paul EHRLICH grâce à son affinité pour les colorants acides tels que l'éosine et l'aniline, affinité due à la présence, dans les granules, de protéines basiques responsables de ses propriétés tinctoriales.

## I - DONNEES CLASSIQUES

### 1 - Morphologie (43, 44, 130)

#### a) Structure :

en microscopie optique, c'est une cellule de 10 à 15 µ de diamètre avec un noyau bilobé, légèrement excentré, constitué d'une chromatine dense, sans nucléole.

La présence de granules cytoplasmiques de grande taille, orangés après coloration à l'éosine, est le fait distinctif majeur du PNE.

#### b) Ultrastructure :

On distingue trois types de granules en microscopie électronique :

- Les granules spécifiques ou secondaires, de forme elliptique de 0,5 à 1,5 µ de long sur 0,3 à 1 µ de large, contiennent une structure dense aux électrons, rectangulaire, le "core

crystalloïd", entourée d'une matrice moins dense et d'une membrane lipidique.

Ils proviennent des granules lysosomiaux primaires et sont présents dès le stade myélocytaire. Ils contiennent les protéines cationiques et "l'éosinophil peroxydase".

- Les granules primaires sont uniformément denses aux électrons. Ils n'existent qu'au stade promyélocytaire et se transforment, au cours de la maturation cellulaire, en granules spécifiques.

- Les granules de petite taille, sphériques, sont observés du stade métamyélocytaire jusqu'au PNE. Les PNE tissulaires en contiennent plus que les PNE circulants. Ils représenteraient donc un caractère de différenciation et de maturation. Ils contiennent des phosphatases acides et l'arylsulfatase.

- Il existe des variations de caractère familial non pathologiques : la présence d'inclusion cristalline dans le cytoplasme se transmet sur un mode autosomique dominant. Certains individus ont des PNE contenant plus de cinq cores dans les granules spécifiques.

## 2 - Les molécules de surface (21, 72, 130)

### a) Récepteurs pour les immunoglobulines :

Un récepteur pour le fragment Fc  $\gamma$  des IgG existe mais en moins grand nombre qu'à la surface du polynucléaire neutrophile. Par ailleurs, bien que ces récepteurs présents à la surface des

macrophages, des neutrophiles et des éosinophiles aient un épitope commun, KULSZYCKI montre que la structure et l'affinité des récepteurs pour le Fc  $\gamma$  des PNE sont différentes (72).

CAPRON montre que le récepteur pour le Fc  $\epsilon$  des IgE à la surface des PNE est un site de plus faible affinité que celui des mastocytes et des basophiles (72). Ce récepteur est formé d'un composant majeur de 45-50 KD associé à des produits de clivage de plus petite taille de 25 et 15 KD.

L'existence d'un récepteur pour le Fc  $\alpha$  des IgA a été plus récemment démontrée (21). La présence d'un récepteur pour les IgM est suspectée mais non démontrée.

#### b) Récepteurs pour les fractions du complément :

Des récepteurs pour les composants C3b, C3d, C1q et C4 existent à la surface du PNE. L'association à la surface du PNE de récepteurs pour le Fc et le complément permet d'entrer en contact avec les antigènes (parasitaires... ) soit complexés avec l'anticorps spécifique, soit sous forme d'immuns complexes fixant le complément.

L'expression de ces molécules de surface est modulée par l'exposition de la cellule à des facteurs chimiotactiques et par l'état d'activation cellulaire :  $LTB_4$  augmente le nombre de récepteurs Fc de façon dose et temps dépendants ; de même le nombre de récepteurs est augmenté dans les hyperéosinophilies d'origine parasitaire ou avec élévation des IgE totales plasmatiques.

c) Récepteurs pharmacologiques :

PETERSON (94) met en évidence, en utilisant de la dexaméthasone marquée, des récepteurs à haute et faible affinité pour les glucocorticoïdes. Ces récepteurs ont une structure identique à celle des récepteurs aux corticoïdes des neutrophiles.

Des récepteurs pour les oestrogènes, l'histamine, les agents chimiotactiques pour le PNE tels que ECF-A, LTB<sub>4</sub>, PAF-acéther et les anaphylatoxines C3a et C5a sont également retrouvés.

d) Autres molécules de surface :

Le marqueur CD4, les antigènes HLA DR, un récepteur pour l'IL2 ont été mis en évidence sur les PNE activés des sujets hyperéosinophiliques. Cependant, ni l'utilisation de sérum anti-éosinophile, ni les anticorps monoclonaux n'ont permis d'identifier des substances membranaires exclusivement spécifiques des PNE.

### 3 - Les constituants protéiques et enzymatiques

Les protéines basiques responsables de la coloration caractéristique des éosinophiles constituent plus de 80 p. cent des protéines éosinophiles totales. Leur connaissance a également permis de mieux approcher les propriétés des éosinophiles (25, 44, 72, 99, 130).

a) La protéine basique majeure ou MBP :

Isolée par GLEICH en 1973, localisée dans le "core crystalloïd" des granules spécifiques, son poids moléculaire est de 9 300 daltons ; elle se caractérise par sa richesse en arginine. Cette protéine n'est pas spécifique du PNE, peut être retrouvée dans

les polynucléaires basophiles mais en quantité moindre (environ 30 fois moins). Elle représente à elle seule 55 p. cent des protéines basiques du PNE.

Son activité anti-bactérienne est modérée ; par contre elle tue les larves de *Schistosoma mansoni* par altération membranaire.

La MBP est cytotoxique pour les cellules tumorales péritonéales de la souris, et pour les cellules épithéliales de la trachée in vitro. Elle exerce une cytotoxicité au niveau intestinal, vasculaire et cutané. Par ailleurs, elle inactive l'héparine car elle contient de la protamine, elle active la papaïne, elle stimule la libération d'histamine par les basophiles et les mastocytes.

b) La protéine cationique éosinophile : ECP (102) :

Localisée dans la matrice des granules spécifiques, elle représente environ 30 p. cent des protéines basiques de l'éosinophile. Son poids moléculaire varie de 18 à 21 KD en fonction de son degré de glycosylation. Elle neutralise les effets anticoagulants de l'héparine, elle est capable d'activer le facteur XII de la coagulation et la kallikréine. Elle augmente l'activation du plasminogène. Elle inhibe la prolifération lymphocytaire induite par la phytohémagglutinine ou la réaction mixte lymphocytaire. Elle stimule la libération d'histamine des mastocytes et des basophiles. Elle est helminthotoxique (effet démontré vis-à-vis des larves de *Schistosoma mansoni* et *Trypanosoma cruzi*). Elle est cytotoxique in vitro vis-à-vis des cellules myocardiques et endothéliales. Elle participe à la neurotoxicité des éosinophiles décrite par le phénomène de GORDON en 1933 : une encéphalite est provoquée par un extrait

d'homogénat de ganglion hodgkinien injecté dans les citernes ventriculaires d'animaux sans que ne soit impliqué un mécanisme viral. VIAC, NAUGHT et TURNER reproduisent cette encéphalite par l'injection intra-ventriculaire d'éosinophiles. Cette encéphalite est constituée de lésions électives du cervelet avec disparition des cellules de PURKINJE et vacuolisation des gaines de myéline.

c) Neurotoxine dérivée des éosinophiles : EDN :

Située également dans la matrice des granules secondaires, GLEICH a montré une homologie de structure de 67 p. cent entre ECP et EDN. Une autre protéine, la protéine éosinophile X (EPX), s'identifie sans doute à l'EDN. L'EDN se caractérise par une neurotoxicité moindre que celle de l'ECP. Elle est helminthotoxique et inhibe aussi la prolifération lymphocytaire.

En fait ces trois protéines sont responsables de manière complémentaire de la cytotoxicité du PNE :

- La MBP provoque la lésion membranaire initiale.
- L'ECP entraîne la formation de pores membranaires.
- Enfin, l'EDN accède à l'intérieur de la cellule (GLEICH a souligné l'existence d'homologie entre une ribonucléase et l'EDN).

d) La protéine des cristaux de CHARCOT ET LEYDEN (31)

Les cristaux de CHARCOT et LEYDEN sont des cristaux hexagonaux, bipyramidaux, observés fréquemment dans les tissus et les sécrétions des patients présentant une hyperéosinophilie réactionnelle (asthme, parasitose...), décrits pour la première fois en

1853 par CHARCOT et ROBIN dans la rate d'un patient leucémique et plus tard par LEYDEN dans l'expectoration d'un patient asthmatique.

Ils sont composés d'une seule protéine de 17 400 daltons qui possède une activité lysophospholipase. Cette protéine représente 7 à 10 p. cent des protéines du polynucléaire éosinophile.

En immunofluorescence indirecte, cette protéine est localisée de façon diffuse dans le cytoplasme, la membrane cytoplasmique et nucléaire. Cependant, en microscopie électronique, elle n'est retrouvée que dans les granules primaires existant dans les promyélocytes éosinophiles mais également en petit nombre ( $< 5$  p. cent des granules) dans le polynucléaire éosinophile.

La lysophospholipase neutralise les lysophospholipides produits par la phospholipase  $A_2$  et potentiellement cytotoxiques.

#### **4 - les autres constituants enzymatiques (25, 44, 99, 130)**

La peroxydase ou EPO (éosinophil peroxydase) se trouve dans la matrice des granules ; l'intensité de son marquage est telle qu'elle peut servir en fluorescence à compter les polynucléaires éosinophiles. Elle est différente de la myéloperoxydase des polynucléaires neutrophiles. Son poids moléculaire est de 71 à 77 KD.

L'EPO catalyse l'oxydation de nombreuses substances avec l'hydrogène peroxyde.

En présence du système  $H_2O_2$ -halogène, l'EPO est capable de tuer de nombreux micro-organismes tels que shistosomules, toxoplasmes, trypanosomes ainsi que les cellules mastocytaires et tumorales. L'EPO à faible concentration en présence de  $H_2O_2$  induit une dégranulation de mastocytes et la libération d'histamine ; par

contre elle inactive les leucotriènes produits également par les éosinophiles.

Les polynucléaires éosinophiles contiennent de nombreuses autres enzymes :

- collagénases
- phospholipase D capable d'inactiver le "facteur lytique des plaquettes" produit par les basophiles
- arylsulfatase B capable de neutraliser la "slow reactive substance of anaphylaxis" ( $\text{LTB}_4$ - $\text{LTC}_4$ - $\text{LTD}_4$ )
- l'histaminase dégrade l'histamine
- $\beta$  glucuronidase, adenosine triphosphatase, ribonucléase, catalase...

#### 5 - Les métabolites de l'acide arachidonique (52, 91, 121)

Par la voie de la lipoxigénase, les PNE produisent des dérivés de l'acide arachidonique :

- des leucotriènes :  $\text{LTC}_4$ ,  $\text{LTD}_4$  et  $\text{LTB}_4$  par la voie 5 lipoxigénase ;
- des acides hydroxyeicosatétraénoïques : 15 HETE par la voie 15 lipoxigénase et ses dérivés : 5, 15 diHETE ; 8, 15 diHETE.

Dans les PNE, la voie de la 15 lipoxigénase est prédominante.

Les leucotriènes ( $LTC_4$  et  $LTD_4$ ) provoquent une contraction des fibres musculaires lisses (vasoconstriction, bronchospasme) ; le 15 HETE inhibe la synthèse des prostaglandines dans la paroi vasculaire.

Le PNE produit neuf fois plus de  $LTC_4$  que le PNN.

### **6 - Autres substances**

Les PNE synthétisent du Platelet Activating Factor (PAF) des chondroïtines sulfates...

## **II - EOSINOPOISE - CINETIQUE DES PNE**

Un pool mature de PNE se développe dans la moëlle en 2 à 6 jours, circule brièvement avec une demi-vie de 6 à 12 heures puis les PNE migrent vers les tissus où ils persistent plusieurs jours. Les PNE vivent plus longtemps que les PNN mais contrairement à eux, ce sont des cellules principalement tissulaires : les PNE sanguins ne représentent chez l'homme que 1 p. cent du pool total des PNE (130).

### **1 - Eosinopoïese**

Comme toutes les cellules myéloïdes, le PNE provient d'une cellule souche totipotente capable d'auto-renouvellement et de différenciation vers une cellule souche déterminée pour un nombre plus restreint de lignées : les progéniteurs qui forment des colonies en milieu semi-solide (colony forming unit cells : CFU-C).

En 1985, DENBURG démontre l'existence d'un progéniteur commun aux basophiles et aux éosinophiles, différent de celui de la lignée neutromacrophagique (29).

a) Les facteurs de croissance et de différenciation :

L'existence d'un mécanisme spécifique de contrôle de la production des PNE, indépendamment de la lignée granulo-monocytaire, est suggérée par l'augmentation isolée des PNE dans certaines pathologies (atopie... ).

Le rôle des lymphocytes T dans le développement d'une hyperéosinophilie est par ailleurs évoqué devant les faits suivants (90, 103) :

- En 1971, WALLS montre que les souris athymiques ne présentent pas d'hyperéosinophilie après infection par les larves de Trichinelles.

- L'induction d'un déficit lymphocytaire inhibe l'augmentation des éosinophiles.

SANDERSON en 1985 (103) identifie un facteur de différenciation spécifique des PNE produit par les lymphocytes T et identique au "B cell growth factor II" décrit par SWAIN et BUTTON : l'interleukine 5.

RAGHAVACHAR en 1987 (101) obtient dans le syndrome hyperéosinophilique essentiel (SHE), à partir des lymphocytes T circulants, des clones (CD4+, RIL<sub>2</sub>+) dont 60 p. cent produisent un facteur de croissance spécifique de la lignée éosinophile (EO-CSF).

Chez le témoin, seul un clone sur 80 obtenus à partir des lymphocytes T circulants est capable d'entraîner la formation de colonies éosinophiles.

CLUTTERBUCK (24), OWEN (90) et WARREN (128) permettent de concevoir l'éosinophilèse de la manière suivante : l'IL<sub>1</sub> et l'IL<sub>3</sub>, agissant au niveau du compartiment de la cellule totipotente et des progéniteurs, sont nécessaires à la prolifération et à la différenciation en cellules plus matures qui deviennent alors sensibles à l'action de l'IL<sub>5</sub>. Il existe une interaction additive (mais non synergique) entre IL<sub>3</sub> et IL<sub>5</sub>.

L'IL<sub>5</sub> augmente les capacités fonctionnelles des cellules matures et induit des modifications morphologiques (LOPEZ et SANDERSON -71-) :

- Augmentation de la cytotoxicité anticorps dépendante.
- Augmentation du métabolisme oxydatif et de la production d'anions superoxyde O<sub>2</sub><sup>-</sup>.
- Augmentation de la libération de LTC<sub>4</sub>.
- En microscopie électronique, les PNE ont une forme irrégulière, une membrane chevelue : les granules sont concentrés à un pôle cellulaire. (Il faut noter que ces modifications morphologiques sont également provoquées par les facteurs chimiotactiques des éosinophiles.)

Le GM-CSF à forte concentration a une action semblable à l'IL<sub>5</sub> sur la différenciation et l'éosinotoxicité (110).

b) Contrôle génétique (62) :

VADAS (1981) et SEWEL (1983) rapportent les premiers un contrôle génétique de la réponse éosinophilique dans les infections à helminthes. LAMAS montre que ce contrôle génétique s'exprime à travers une population cellulaire médullaire de type progéniteur. Le nombre de CFU-E0 est différent chez les bons et les mauvais répondeurs ; le caractère "bon répondeur" est transmissible de façon passive par les cellules médullaires, le caractère "mauvais répondeur" est récessif ; la production de facteur de différenciation est la même chez les souris bonnes ou mauvaises répondeuses.

**2 - Cinétique**

Il existe un cycle nyctéméral de l'éosinophilie sanguine inverse de celui du cortisol plasmatique (pic nocturne, nadir matinal) (130). Plusieurs substances ont un effet éosinopéniant (130) :

- Les corticostéroïdes inhibent la formation de colonies éosinophiles en agissant sur les cellules accessoires médullaires et en inhibant la libération d'interleukines (70) ; ils provoquent une margination des PNE circulants.

- Le cyclophosphamide.

- Un facteur présent dans les exsudats inflammatoires lors d'infections aiguës bactériennes ou virales.

**\* Facteurs chimiotactiques des PNE**

Le PNE est donc une cellule mobile. Certains facteurs chimiotactiques sont reconnus par tous :

- LTB<sub>4</sub> et son métabolite 20-OHLTB<sub>4</sub>,
- PAF,
- 5 HETE, 12 HETE,
- C5a, C567,
- un "éosinophil chemotactic factor" (ECF) produit par les lymphocytes T sous le contrôle des macrophages,
- des extraits parasitaires de larves d'Anisakis, d'oeufs de *Shistosoma japonicum*.

D'autres facteurs sont plus controversés :

- l'histamine,
- les 2 tétrapeptides de l'"Eosinophil Chemotactic Factor Activity" (ECF-A).

Presque tous ces facteurs chimiotactiques pour les PNE sont également chimiotactiques pour les PNN. Ceci explique le caractère mixte des infiltrats inflammatoires ; la prédominance des PNE dans certaines pathologies est donc due à d'autres mécanismes :

- Modulation des récepteurs des PNE qui les rendrait plus sensibles aux facteurs chimiotactiques.
- Inhibition de la pénétration des PNN.
- Immobilisation sélective des PNE.
- Survie des PNE supérieure à celle des PNN.
- Le LTB<sub>4</sub> et son métabolite 20-OH-LTB<sub>4</sub> ont une action préférentielle sur les PNE.

### **3 - Conclusion**

L'éosinophilose et la distribution tissulaire des PNE sont régulés par des mécanismes complexes et encore méconnus ; les

lymphocytes jouent certainement un rôle majeur dans le contrôle de la production des PNE bien que la réponse de type "éosinophile" soit soumise à d'autres mécanismes en particulier génétiques.

### III - LES FONCTIONS DU PNE (42, 44, 99, 130)

Le PNE est une cellule mobile capable de phagocyter (mais avec une efficacité moindre que le PNN) des bactéries, des champignons, le Mycoplasme, des particules inertes, des complexes Ag-Ac. Il génère grâce à son métabolisme oxydatif des radicaux hydroxylés, de l'hydrogène peroxyde, un ion superoxyde. Il est capable de libérer de grandes quantités de protéines cationiques, d'enzymes, de dérivés de l'acide arachidonique.

La principale qualité du PNE est sa dualité fonctionnelle. C'est une cellule immuno-modulatrice ou bénéfique mais également une cellule néfaste (99).

#### I - PNE : cellules bénéfiques

a) Défense contre les infections liées aux helminthes  
(42, 44, 130) :

Depuis un siècle, on connaît la corrélation hyper-éosinophilie-infections parasitaires, mais c'est en 1970 que le rôle des PNE est démontré :

- L'utilisation d'un sérum anti-éosinophiles chez l'animal diminue l'immunité parasitaire.

- Les PNE possèdent la capacité de lyser les parasites (adhésion des PNE aux larves de schistosomes opsonisées par les IgG et dégranulation avec libération des protéines cationiques).

- La défense anti-parasitaire fait intervenir la MBP, ECP et EPO qui entraînent des lésions membranaires de façon directe. L'EPO peut aussi agir par un mécanisme indirect grâce au système  $H_2O_2$ -halogène.

b) Inhibition in vitro de la réaction d'hypersensibilité immédiate :

Ils sont capables :

- De phagocyter les granules mastocytaires.
- D'inhiber la dégranulation des mastocytes et des basophiles par "l'éosinophil derived inhibitor" (EDI).

- D'inactiver la SRS of A par l'arylsulfatase B, le facteur de lyse plaquettaire par la phospholipase D, l'histamine par l'histaminase.

La stimulation des PNE par l'allergène ou un anti-IgE provoque la libération d'un inhibiteur de l'histamine,  $PGE_1$  et  $PGE_2$ .

## 2 - PNE : cellules néfastes

a) Majoration de l'hypersensibilité immédiate :

La fonction de régulation de l'hypersensibilité immédiate du PNE découle d'observations in vitro mais n'a jamais été confirmée in vivo.

Par ailleurs :

- Il favorise la dégranulation du mastocyte et du basophile par la MBP et le système peroxydase (EPO) seul ou associé au système  $H_2O_2$ -halogène.

- Il produit des leucotriènes ( $\text{LTC}_4$ ) vaso-constricteurs et bronchospastiques.

- L'arylsulfatase B purifiée est incapable de dégrader in vitro le  $\text{LTC}_4$  et  $\text{LTD}_4$  (SRS of A).

- Le sérum anti-éosinophiles ne diminue pas les réactions anaphylactiques et ses effets néfastes.

L'hypersensibilité immédiate est donc le parfait exemple de la dualité fonctionnelle des PNE.

b) Eosinotoxicité :

Les illustrations de la cytotoxicité des PNE sont représentées dans les atteintes viscérales (cardiaques, pulmonaires, neurologiques... ) des SHE ou des hyperéosinophiles prolongées. Elle est liée aux protéines cationiques du PNE.

#### IV - DONNEES ACTUELLES

Les PNE des sujets sains et des sujets hyperéosinophiliques sont variables dans leur morphologie, leur métabolisme et leurs fonctions.

##### 1 - Etude de la densité des PNE

La sédimentation des PNE sur gradients discontinus de metrizamide permet d'isoler deux populations de PNE (40, 98, 99) :

- les PNE normodenses (1,135 g/ml)

- les PNE hypodenses ;  $< 1,130$  g/ml (entre 1,115 et 1,120 g/ml).

La distribution des PNE est différente selon l'étiologie de l'hyperéosinophilie ; PRIN en 1987 (98) étudie les PNE de SHE (14 patients) et les PNE d'hyperéosinophilies transitoires (n = 15) :

- $52,5 \pm 4,4$  p. cent des PNE des SHE sont hypodenses
- $22,5 \pm 1,9$  p. cent des PNE au cours d'hyperéosinophilies secondaires ( $p < 0,01$ ).

## **2 - PNE hypodense : changement phénotypique**

L'hypodensité s'accompagne de modifications métaboliques et fonctionnelles (40). Les PNE hypodenses sont des cellules activées avec :

- Un métabolisme oxydatif augmenté.
- Une augmentation de la production de  $LTC_4$  et PAF.
- Une augmentation du nombre de récepteurs pour les Fc et le complément.
- Une augmentation de la cytotoxicité anticorps (IgE) dépendante par augmentation des récepteurs  $Fc \epsilon$  .
- Un seuil de dégranulation abaissé.

Il existe également des modifications morphologiques (93, 130) :

- En microscopie optique : vacuoles cytoplasmiques et dégranulation partielle.
- En microscopie électronique : nombre normal de granules mais diminution de leur taille, disparition des "core

crystalloïd". Ainsi l'hypodensité n'est pas en rapport avec une véritable dégranulation mais avec la diminution du contenu protéique.

### **3 - PNE hypodense : cellule activée cytotoxique**

PRIN (98) étudie l'éosinotoxicité par la lyse d'hématies opsonisées par des IgG et marquées au chrome 51 :

- Moins de 10 p. cent des PNE des sujets témoins et des hyperéosinophilies secondaires transitoires sont cytotoxiques.

- 9/14 SHE ont des PNE cytotoxiques de façon majeure.

Il note une expression élective de la toxicité par les PNE hypodenses qui n'est pas modifiée par un traitement corticoïde et/ou antimétabolique.

L'hypodensité est une condition nécessaire mais non suffisante à l'éosinotoxicité.

La stimulation des éosinophiles entraîne l'apparition d'un phénotype activé et d'une hypodensité : ainsi la culture de PNE de sujets normaux en présence de GM-CSF, IL<sub>3</sub> ou IL<sub>5</sub>, et l'incubation avec du PAF permettent de transformer les PNE normodenses en PNE hypodenses (110)

### **4 - Cytogénétique**

L'existence d'une corrélation étroite entre une anomalie de maturation et de prolifération des éosinophiles et l'anomalie du chromosome 16 a été suspectée par ARTHUR et BLOOMFIELDS (3) et

LE BEAU (66). Ces auteurs définissent une nouvelle entité cytogénétique et clinicopathologique qui associe une leucémie aiguë myélomonocytaire avec organomégalie, une infiltration médullaire (> 5 p. cent) par des éosinophiles morphologiquement anormaux (présence de grains basophiles, noyaux hypersegmentés), un bon pronostic et une anomalie du chromosome 16. D'autres observations confirment cette entité (11, 82, 83). L'anomalie concernant le chromosome 16 dans la région q22 du bras long est retrouvée de façon constante : inversion péricentrique (inv 16 -p13q22-), délétion partielle de 16 q22, translocation t(16,16) (p13 ; q22) (11).

TESTA suggère que la région q22 du chromosome 16, site fragile constitutionnel, est impliquée dans la différenciation et la prolifération des éosinophiles, cette région étant par ailleurs le site du gène des métallothionines (122).

Une autre anomalie est associée de façon non fortuite aux proliférations malignes des éosinophiles telle que la leucémie à éosinophiles, incluant de manière constante la région p13 du bras court du chromosome 12 où se situerait également un gène de régulation de la différenciation des éosinophiles (61).

CHAPITRE II

SERIE PERSONNELLE

## I - CRITERES DE SELECTION

### 1 - Numération des PNE

En 1940, RUD détermine, sur un grand nombre de numérations à l'aide d'une cellule de Nageotte, une valeur moyenne de PNE de  $120/\text{mm}^3$ , les individus normaux ayant tous un nombre inférieur à  $280/\text{mm}^3$  quelque soit l'âge, le sexe, l'éthnie (72).

En routine, le nombre de PNE est calculé le plus souvent sur frottis, en examinant 100 à 200 leucocytes. L'hyperéosinophilie est définie par un pourcentage des PNE supérieur à 6 ou 7 p. cent des leucocytes, soit en valeur absolue, 400 à  $500 \text{ PNE}/\text{mm}^3$  (86). Le faible nombre de cellules dénombrées laisse supposer l'existence d'un grand nombre d'erreur par défaut si les PNE sont inférieurs à 15 p. cent des leucocytes : NOIROT compare, chez 213 patients présentant des cancers et des cirrhoses, le nombre total de PNE en cellule de Nageotte ou sur frottis : 45 hyperéosinophilies sont passées inaperçues sur frottis (86). Mais d'autres auteurs réalisent la même étude chez 514 patients, sans préjuger de leur pathologie, et ne trouvent aucune différence statistiquement significative entre les deux méthodes, que ce soit dans les valeurs élevées ou basses de l'éosinophilie (65).

Enfin, de manière plus récente, les appareils automatiques comptant en flux (COULTER) environ 10 000 cellules permettent de déterminer de façon plus précise le nombre d'éosinophiles.

## 2 - Sélection des observations

Nous avons retenu comme définition de l'hyperéosinophilie un nombre de PNE supérieur à  $500/\text{mm}^3$  sur deux numérations formules sanguines (NFS) successives dans un intervalle de temps bref (inférieur à une semaine). La numération des PNE a été effectuée sur frottis, puis à partir de Janvier 1990 par COULTER.

Dans le service de médecine interne A, de 1983 à 1990, 60 dossiers ont été examinés de manière rétrospective :

- 38 observations ont été retenues.
- ont été exclus :
  - . 3 hyperéosinophilies d'accompagnement d'état atopique cutané ou respiratoires
  - . 3 patients présentant une hyperéosinophilie modérée ( $500$  à  $600/\text{mm}^3$ ) sur une seule détermination
  - . 16 patients ont été perdus de vue.

## II - LES OBSERVATIONS

### Observation n° 1 :

Une femme de 47 ans est adressée pour une fébricule, une asthénie, des douleurs lombaires droites, une toux sèche, des céphalées depuis un mois. La patiente vit en milieu rural et possède des chiens. La NFS retrouve  $1\ 800$  PNE/ $\text{mm}^3$ . Les IgE totales sont normales ( $< 150$  KU/l), les IgE spécifiques anti-ascaris sont faiblement positives, la sérologie de larva migrans est positive. L'évolution clinique est favorable après deux cures de flubendazole

(FLUVERMAL<sup>R</sup> : 50 mg/kg/j pendant 5 jours). L'éosinophilie ne se normalise qu'après un traitement supplémentaire par albendazole (ZINTEL<sup>R</sup> : 400 mg/j pendant 5 jours) un mois plus tard.

**Observation n° 2 :**

Une hyperéosinophilie à 633 PNE/mm<sup>3</sup> est découverte de façon systématique chez une femme de 55 ans, possédant un chien, suivie pour cardiopathie mitro-aortique rhumatismale. Les IgE totales sont augmentées (443 UI/l), les IgE spécifiques anti-ascaris sont négatives, la sérologie de larva migrans est positive. Le reste du bilan ne retrouve que des immuns complexes circulants à 4,9 ug/ml (N 1,5). Malgré deux cures de pyrantel (COMBANTRIN<sup>R</sup>), une cure de thiabendazole (MINTEZOL<sup>R</sup> : 50 mg/kg/j pendant 5 jours), l'hyperéosinophilie persiste (1 020/mm<sup>3</sup>) à deux mois d'arrêt thérapeutique.

**Observation n° 3 :**

Une femme de 50 ans, en contact avec des chiens, présente en juin 1983 des douleurs à type de colique hépatique sans fièvre ni ictère. La palpation abdominale est normale. Outre l'hyperéosinophilie (2 000/mm<sup>3</sup>), il existe un syndrome inflammatoire modéré avec une hypergammaglobulinémie polyclonale à 18,7 g/l. Le bilan hépatique est normal. Les examens parasitologiques des selles sont négatifs. Les IgE totales sont très élevées (1 260 KU/l). La sérologie de larva migrans est positive. Deux cures de flubendazole (50 mg/kg/j pendant 2 jours) ne permettent aucune amélioration biologique 2 puis 6 mois plus tard. En septembre 1984, apparaît un syndrome pyramidal des membres inférieurs avec une image hétérogène temporale droite au scanner cérébral ; l'angiographie, l'examen du

liquide céphalo-rachidien (y compris sérologique) sont normaux , les IgE totales sont toujours élevées, la sérologie de larva migrans est positive. Les PNE restent élevés à  $950/\text{mm}^3$ . Une nouvelle cure de flubendazole est réalisée, la patiente est perdue de vue pendant 15 mois, mais en décembre 1985, l'examen clinique, le scanner cérébral et la NFS se sont normalisés.

**Observation n° 4 :**

Deux mois avant son hospitalisation (décembre 1988), une femme de 57 ans présente une asthénie, des myalgies, des épisodes de diarrhée, une toux sèche. Elle consomme du cresson, des pissenlits, est en contact avec des chiens. Plusieurs traitements pour un Taenia ont été effectués en 1970, 1981, 1982. Une NFS en octobre 1983 retrouve cependant 1 168 PNE/ $\text{mm}^3$ . Lors de la présente hospitalisation les PNE sont à  $885/\text{mm}^3$ , les IgE totales sont élevées (2 100 KU/l), la sérologie de toxocarose est positive (présence d'IgE et d'IgG spécifiques au Western Blot). L'évolution clinique et biologique (PNE :  $372/\text{mm}^3$ ) est favorable en deux mois après deux cures de diéthylcarbamazine (NOTEZINE<sup>R</sup> : 5 mg/kg/j pendant une semaine).

**Observation n° 5 :**

Un homme de 45 ans, égouttier, présente une fébricule, une asthénie, une toux non productive. La NFS retrouve 3 388 PNE/ $\text{mm}^3$ . Les IgE totales sont élevées ( 2 100 KU/l), les IgE spécifiques anti-Ascaris sont très positives de même que la sérologie de larva migrans. Un traitement par flubendazole (50 mg/kg/j) est réalisé pendant 10 jours entraînant la disparition de la symptomatologie

mais l'hyperéosinophilie ( $1\ 370\ \text{PNE}/\text{mm}^3$ ) et l'élévation des IgE totales persistent alors que les IgE spécifiques se négativent. Une cure de diéthylcarbamazine est alors prescrite ; l'hyperéosinophilie régresse ( $950\ \text{PNE}/\text{mm}^3$ ) ainsi que l'élévation des IgE totales.

**Observation n° 6 :**

En décembre 1989, une femme de 59 ans, ayant séjourné douze ans au Cameroun (antécédents de paludisme et de lambliaze), vivant en France depuis onze mois, se plaint d'une fébricule, d'une asthénie, d'une anorexie, d'un amaigrissement de cinq kilos, de douleurs épigastriques et de l'hypochondre droit, de nausées. Il existe une hyperéosinophilie ( $2\ 800/\text{mm}^3$ ). Les examens parasitologiques des selles sont négatifs, les IgE totales sont élevées à 636 KU/l avec des IgE anti-Ascaris fortement positives. La sérologie de larva migrans est positive. La vitamine B<sub>12</sub> est modérément augmentée (1 215 pg/ml, normale inférieure à 1 000 pg/ml). Malgré deux cures de flubendazole (50 mg/kg/j pendant 3 jours), une cure de thiabendazole (50 mg/kg/j pendant 10 jours) et une cure d'albendazole (10 mg/kg/j pendant 5 jours), l'hyperéosinophilie persiste (alors que la symptomatologie a disparu) en juillet 1990.

**Observation n° 7 :**

Une patiente de 27 ans est adressée pour hyperéosinophilie à  $680\ \text{PNE}/\text{mm}^3$  découverte sur une NFS systématique. Les IgE totales, les examens parasitologiques des selles sont normaux, les sérologies de distomatose, d'ascaridiose sont négatives de même que les bilans immunologique et hématologique. Elle élimine dans les selles des

anneaux caractéristiques de *Taenia Saginata* un mois plus tard, alors que la NFS s'est normalisée spontanément.

**Observation n° 8 :**

Une femme de 62 ans hospitalisée pour douleurs abdominales diffuses, diarrhée fécale, hyperéosinophilie ( $3\ 400/\text{mm}^3$ ) a bénéficié d'un bilan parasitaire (parasitologie des selles, sérodiagnostic de distomatose, de kyste hydatique, d'amibiase et de larva migrans) et d'un bilan digestif (fibroscopie oesogastrique, colonoscopie, échographie abdominale), tous deux négatifs. Les IgE totales sont normales. Deux mois plus tard, les PNE sont à  $2\ 500/\text{mm}^3$ , puis au troisième mois à  $1\ 800/\text{mm}^3$ . Cinq mois après le début de la symptomatologie, qui s'est amendée spontanément, des anneaux de *Taenia Saginata* sont évacués dans les selles ; la NFS est normale.

Ces deux patientes ont été traitées par niclosamide (TREDEMINE<sup>R</sup>).

**Observation n° 9 :**

Un homme de 72 ans est hospitalisé en décembre 1989 pour insuffisance cardiaque globale sur arythmie complète par fibrillation auriculaire. La NFS retrouve  $2\ 100\ \text{PNE}/\text{mm}^3$ . Les IgE totales sont normales, les sérodiagnostics parasitaires négatifs. Mais, les examens parasitologiques des selles retrouvent des kystes d'*Entamoeba coli*, des oeufs de trichocéphales, des oeufs d'*Ankylostome*. Ce patient avait vécu 34 ans en Indochine, de 1946 à 1980. L'évolution est favorable sous flubendazole, avec normalisation de la NFS en 3 mois.

**Observation n° 10 :**

Une patiente de 25 ans, d'origine réunionnaise, en France depuis 4 ans, présente depuis un mois et demi un prurit généralisé associé à une éruption vésiculeuse permanente. Les examens biologiques sont normaux en dehors d'une hyperéosinophilie ( $2\ 610/\text{mm}^3$ ) ; il n'y a pas d'anémie microcytaire ; l'examen parasitologique des selles retrouve de nombreuses larves d'anguillules. Elle est traitée par thiabendazole (25 mg/kg/j pendant 4 jours) avec amélioration clinique en 15 jours et disparition de l'hyperéosinophilie en 3 mois.

**Observation n° 11 :**

Un homme de 49 ans est hospitalisé pour bilan d'une hyperéosinophilie découverte devant une asthénie : le 13 février 1985, les PNE sont à  $534/\text{mm}^3$ , quinze jours plus tard :  $2\ 280\ \text{PNE}/\text{mm}^3$ . Le 14 mars 1985, on retrouve  $420\ \text{PNE}/\text{mm}^3$ . Des oeufs d'*Ascaris* sont retrouvés dans les selles en mars. Le patient est alors traité par flubendazole pendant 3 jours.

**Observation n° 12 :**

Un homme de 41 ans est hospitalisé pour accident vasculaire cérébral ischémique sylvien droit. Il existe une hépatomégalie. L'hyperéosinophilie est importante ( $7\ 000/\text{mm}^3$ ), les gamma GT sont à deux fois la normale sans autre atteinte hépatique, associées à une hyper-gammaglobulinémie polyclonale. Les IgE totales sont élevées (2 100 KU/l), le sérodiagnostic de distomatose est positif. Le

scanner cérébral et le liquide céphalo-rachidien avec étude sérologique sont normaux. Il est traité par déhydroémétine pendant 10 jours avec régression de l'hyperéosinophilie ( $850/\text{mm}^3$ ) 2 mois après le début du traitement. Le bilan de l'accident vasculaire cérébral est en faveur d'une origine embolique à point de départ carotidien. Les troubles neurologiques sont totalement régressifs en 8 jours sous traitement anticoagulant ; un relai par anti-agrégant plaquettaire a été effectué.

**Observation n° 13 :**

Une femme de 24 ans, traitée depuis sept ans pour un adénome à prolactine (PARLODEL<sup>R</sup>), subit une arthroscopie à la suite d'un traumatisme sportif du genou (10 Novembre 1988). Elle présente par la suite une phlébite traitée par HEPARINE<sup>R</sup> (18 au 28 Novembre 1988), puis CALCIPARINE<sup>R</sup> (héparinate de calcium). Une NFS de surveillance le 19 Décembre retrouve  $4\ 000\ \text{PNE}/\text{mm}^3$  sans autre anomalie alors que la NFS était normale ( $340\ \text{PNE}/\text{mm}^3$ ) le 10 Novembre 1988. Les explorations sont négatives, les IgE totales sont normales. Un mois après l'arrêt de la CALCIPARINE<sup>R</sup>, la NFS s'est normalisée.

**Observation n° 14 :**

Une femme de 80 ans est hospitalisée pour arthralgies inflammatoires des deux épaules, des poignets, des genoux, et syndrome inflammatoire. Le diagnostic de chondrocalcinose est porté ; la patiente est traitée par piroxicam (FELDENE<sup>R</sup>) de manière efficace. Quelques jours après le début du traitement, les PNE sont à  $700/\text{mm}^3$  puis  $1\ 250/\text{mm}^3$ . Le bilan est négatif. Le FELDENE<sup>R</sup> est

stoppé, la patiente ne présente pas de nouvelle poussée articulaire, l'hyperéosinophilie disparaît un mois plus tard.

**Observation n° 15 :**

Une femme de 84 ans est hospitalisée pour prurit avec lésions cutanées de grattage du visage et du tronc. Son traitement comporte : furosémide (LASILIX<sup>R</sup>), nifédipine (ADALATE<sup>R</sup>) depuis moins d'un mois. Les PNE sont à  $1\ 152/\text{mm}^3$ . Les IgE sont élevées (381 KU/l). Le reste du bilan est négatif. L'hyperéosinophilie et le prurit ont disparu un mois après l'arrêt des thérapeutiques.

**Observation n° 16 :**

Un homme de 73 ans est adressé pour des oedèmes de la face récents. L'hyperéosinophilie est connue depuis huit ans ( $1\ 716/\text{mm}^3$ ). L'examen est normal. Le bilan étiologique est négatif en dehors de l'élévation des IgE totales (719 KU/l). Trois mois après l'arrêt de deux thérapeutiques prises depuis plusieurs années (furosémide -LASILIX<sup>R</sup>- et allopurinol -ZYLORIC<sup>R</sup>-), l'hyperéosinophilie a disparu.

**Observation n° 17 :**

Un homme de 71 ans est adressé pour prurit, altération de l'état général, toux matinale, diarrhée, myalgies. Le bilan étiologique de l'hyperéosinophilie ( $1\ 600/\text{mm}^3$ ) est négatif. Trois médicaments sont arrêtés (MODURETIC<sup>R</sup>, CAPTOLANE<sup>R</sup>, TERNEURINE<sup>R</sup>), la symptomatologie et l'hyperéosinophilie disparaissent un mois plus tard.

**Observation n° 18 :**

En août 1989, à la suite d'une phlébite surrurale gauche, une patiente de 53 ans, est traitée par acénocoumarol (SINTRON<sup>R</sup>). C'est une NFS systématique qui retrouve une hyperéosinophilie modérée à 666 PNE/mm<sup>3</sup> trois mois plus tard. Les IgE totales sont normales, les bilans parasitaire et immologique sont négatifs. La NFS se normalise un mois après l'arrêt du traitement.

**Observation n° 19 :**

Un homme de 69 ans est hospitalisé pour toux fébrile avec foyer pulmonaire basal droit clinique et radiologique, une éruption cutanée de type érythème polymorphe après une prise médicamenteuse non précisée, et des polyadénopathies.

Un important syndrome inflammatoire, une hypergamma-globulinémie oligoclonale (25,5 g/l), une élévation des LDH (X 2N), une hyperéosinophilie (1 700/mm<sup>3</sup>) sont notés. Le bilan immunologique retrouve des agglutinines froides ; la sérologie de chlamydiae psittaci est positive (IgG : 1/128, IgM : 1/32). La biopsie ganglionnaire met en évidence un lymphome malin non Hodgkinien de type T pleiomorphe (immunophénotype CD<sub>4</sub><sup>+</sup>). L'évolution de la pneumopathie est favorable sous JOSACINE<sup>R</sup>, l'érythème polymorphe disparaît. Une polychimiothérapie associée à une corticothérapie entraîne la disparition de l'hyperéosinophilie en 48 heures.

**Observation n° 20 :**

En mai 1990, une femme de 36 ans présente une polyadénopathie. La NFS retrouve une hyperlymphocytose B à 7 000/mm<sup>3</sup>,

une hyperéosinophilie à  $1\ 890/\text{mm}^3$ . Le diagnostic de lymphome malin non hodgkinien folliculaire mixte de type B stade IV médullaire est porté. Un mois après une polychimiothérapie associée à une corticothérapie et un traitement par interféron, le syndrome tumoral a regressé, l'hyperéosinophilie a disparu ( $270\ \text{PNE}/\text{mm}^3$ ). En août 1990, on note une reprise évolutive du lymphome avec augmentation des PNE à  $1\ 000/\text{mm}^3$ .

**Observation n° 21 :**

Une femme de 49 ans présente depuis un an (août 1988) une hyperéosinophilie ( $6\ 474/\text{mm}^3$ ) de découverte systématique. L'examen clinique est normal. Il n'y a pas de syndrome inflammatoire, les IgE totales sont élevées (823 UI/l). Les examens parasitologiques des selles sont négatifs, la sérologie de larva migrans est positive. Malgré deux cures de diéthylcarbamazine pendant 21 jours (avril et mars 1989), l'hyperéosinophilie persiste ( $1\ 600/\text{mm}^3$ ) ainsi que la positivité de la sérologie de larva migrans en octobre 1989. Le bilan immunologique, la vitamine B<sub>12</sub>, les phosphatases alcalines leucocytaires sont normaux. Le myélogramme montre une infiltration par des éosinophiles normaux. Le scanner thoraco-abdominal retrouve des adénopathies lombo-aortiques de petite taille (1 cm). La biopsie ostéo-médullaire retrouve un nodule lymphocytaire unique d'immunophénotype B. Le diagnostic reste incertain, malgré la relecture par plusieurs anatomopathologistes, entre un lymphome nodulaire de bas grade de malignité et un nodule lymphoïde B réactionnel. L'abstention thérapeutique est décidée. A six mois, la patiente est en bon état général, sans anomalie de l'examen clinique ; les PNE sont à  $1\ 200/\text{mm}^3$ .

**Observation n° 22 :**

Une patiente de 40 ans, ayant comme antécédent un asthme depuis l'adolescence sans crise depuis 20 ans, est hospitalisée pour hypertension artérielle récente, altération de l'état général (fébricule, amaigrissement de 2 à 3 kg, asthénie), malaises lipothymiques avec sueurs, dyspnée au moindre effort, toux sèche. Il existe un important syndrome inflammatoire, une hyperéosinophilie ( $1400/\text{mm}^3$ ) ; il n'y a pas d'atteinte rénale. Le bilan parasitaire est négatif ; les IgE totales sont normales ; le bilan immunologique est normal en dehors de la présence de facteurs anti-nucléaires à 1/500. La radiographie pulmonaire retrouve un syndrome interstitiel avec épanchement pleural gauche confirmé au scanner thoracique. La biopsie pleurale met en évidence une vascularite avec infiltrat à éosinophiles, présence de cellules géantes sans granulome ni nécrose fibrinoïde. La sérologie de l'hépatite virale B est négative. Le diagnostic de vascularite de type CHURG et STRAUSS est porté. L'association d'une corticothérapie et du cyclophosphamide (ENDOXAN<sup>R</sup>) entraîne une amélioration clinique, la disparition du syndrome inflammatoire et de l'éosinophilie au premier mois de surveillance.

**Observation n° 23 :**

Une femme de 78 ans présente une fièvre au long cours, une asthénie, un amaigrissement, des paresthésies des quatre extrémités avec hypoesthésie distale, une aréflexie des membres inférieurs, un bronchospasme diffus avec râles crépitants, une diarrhée chronique.

Il existe un syndrome inflammatoire, une hyperéosinophilie ( $7\ 900/\text{mm}^3$ ), une protéinurie des 24 heures à 0,3 g de type mixte et une hématurie microscopique. Le bilan immunologique est négatif en dehors des anticorps anti-muscles lisses ++, d'une diminution du CH50 avec abaissement de C4. L'électromyogramme confirme l'existence d'une polyneuropathie bilatérale et symétrique, proximale et distale, avec atteinte neurogène (myélinique et axonale) et musculaire. La biopsie neuromusculaire retrouve une raréfaction massive des fibres myéliniques, une artériole dont les parois sont nécrosées et infiltrées par des cellules inflammatoires. La radiographie pulmonaire montre un aspect de fibrose interstitielle bilatérale ; les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) retrouve un syndrome mixte obstructif et restrictif.

Cette vascularite de type CHURG et STRAUSS est traitée par bolus de méthylprednisolone (SOLUMEDROL<sup>R</sup>), puis corticoïdes per os avec amélioration clinique en dehors des troubles neurologiques ; l'hyperéosinophilie disparaît 48 heures après le début de la corticothérapie.

#### **Observation n° 24 :**

Un homme de 41 ans, présentant un asthme depuis 15 ans mais d'aggravation récente, est hospitalisé pour hyperéosinophilie ( $20\ 420/\text{mm}^3$ ), altération de l'état général (amaigrissement de 4 kg, asthénie), dyspnée continue avec bronchospasme majeur, céphalées temporales sans trouble de la vue ni claudication des mâchoires ; les artères temporales sont volumineuses, battantes, non inflammatoires ; le nerf poplité externe droit est hypertrophié. Le syndrome inflammatoire est majeur, le bilan immunologique normal en dehors

d'anticorps anti-muscles lisses +++ et un Latex Waaler-Rose positif (800 UI ; 2 048 UI). Les IgE totales sont élevées (2 100 UI/l). La radiographie pulmonaire montre un syndrome interstitiel diffus avec aux EFR un syndrome restrictif net ; l'électrocardiogramme montre une tachycardie sinusale ; l'échographie cardiaque et l'électromyogramme sont normaux. Un aspect d'artérite inflammatoire au niveau des troncs des branches de l'artère mésentérique supérieure avec sténoses étagées en collier de perle, sans anévrisme rénal associé, est retrouvé à l'artériographie. Après 15 jours d'hospitalisation, des nodules inflammatoires apparaissent sur le trajet des artères temporales. La biopsie retrouve un thrombus récent, une fibrose intimale (avec néovascularisation) qui se poursuit au niveau de la média interrompue ; un infiltrat inflammatoire avec PNN et PNE sans cellule géante atteint toutes les couches de la paroi artérielle. La biopsie rénale met en évidence une glomérulonéphrite extra-membraneuse avec dépôts de C3 et IgG sur le versant externe de la membrane basale.

Après bolus de méthylprednisolone (SOLUMEDROL<sup>R</sup>) puis corticothérapie per os, l'état clinique s'améliore ; les examens biologiques (syndrome inflammatoire, NFS) se normalisent mais le patient est opéré pour perforation traumatique de l'ampoule rectale (colostomie avec anus iliaque). Du fait d'une corticothérapie mal suivie, une rechute clinique (réapparition d'un asthme à dyspnée continue) et biologique (syndrome inflammatoire ; 1 530 PNE/mm<sup>3</sup>) survient un an plus tard. Vingt mois après le diagnostic, le patient décède dans un tableau d'état de mal asthmatique. A l'autopsie, il est retrouvé des lésions de périartérite noueuse à différents

stades, un foyer myocardique d'infarctus ancien et un athérome des vaisseaux coronaires.

**Observation n° 25 :**

Un homme de 73 ans est adressé pour hyperéosinophilie ( $19\ 110/\text{mm}^3$ ) découverte lors de l'aggravation d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive post tabagique. L'état général est conservé. On note un oedème inflammatoire avec infiltration cutanée du membre inférieur gauche associé à une atteinte distale de la sensibilité superficielle et profonde, une tachycardie régulière, une dyspnée et un bronchospasme sévère. Il n'existe pas de syndrome inflammatoire, pas d'élévation des IgE ; les bilans parasitaire, immunologique, digestif sont négatifs. L'électromyogramme retrouve une neuropathie périphérique de type axonal, démyélinisante distale ; la biopsie neuro-musculaire est normale. Une vascularite leucocytoclasique avec présence de PNE est décrite sur la biopsie cutanée ; le myélogramme et la biopsie ostéo-médullaire sont normaux (en dehors d'une éosinophilie à tous les stades de maturation), de même que les phosphatases alcalines leucocytaires (PAL) et la vitamine B<sub>12</sub>. L'échographie cardiaque est normale ; des troubles de la repolarisation antérolatérale sont présents à l'ECG. La radiographie pulmonaire montre un emphysème avec aux EFR un syndrome obstructif important. Après un recul de six mois, devant la négativité du bilan étiologique, le diagnostic de SHE est porté avec atteinte viscérale cutanée, neurologique et probablement pulmonaire et cardiaque. Une corticothérapie est débutée avec efficacité ( $320\ \text{PNE}/\text{mm}^3$ ) mais du fait d'une corticodépendance (20 mg/jour), un traitement par hydroxyurée (HYDREA<sup>R</sup>) est ajouté. Dix-huit mois après

le diagnostic, il n'y a pas d'atteinte cardiaque (ECG et échographie normaux) mais l'atteinte cutanée persiste de manière identique ; par contre il existe une amélioration sur le plan respiratoire aussi bien clinique que paraclinique (EFR) et sur le plan neurologique ; les PNE sont à 400/mm<sup>3</sup>.

**Observation n° 26 :**

Un homme de 55 ans est adressé pour hyperéosinophilie connue depuis trois ans (1 428/mm<sup>3</sup>) sans manifestation clinique en dehors de papules violacées du tronc (biopsie aspécifique). Il a reçu un traitement d'épreuve par thiabendazole sans efficacité (bilan parasitaire négatif). Les IgE totales sont normales, le myélogramme et la biopsie ostéomédullaire retrouvent une éosinophilie modérée, la vitamine B<sub>12</sub> est élevée (supérieure à 2 000 pg/ml), les PAL sont normales, de même que le scanner thoraco-abdominal. Le bilan immunologique est négatif. La radiographie pulmonaire, les EFR, l'échographie cardiaque et l'électromyogramme sont normaux.

L'étude des PNE montre un faible contingent de PNE hypodenses (12,8 p. cent) avec présence de récepteurs aux corticoïdes sur 56,2 p. cent des PNE. Le patient est mis sous hydroxyurée. Après huit mois de traitement, il n'existe aucune atteinte viscérale en dehors de l'atteinte cutanée, l'hyperéosinophilie persiste mais elle est inférieure à 1 000/mm<sup>3</sup>.

**Observation n° 27 :**

Une femme de 76 ans présente, en Mai 1989, une asthénie et une fièvre au long cours, une toux sèche, des myalgies, des douleurs

articulaires inflammatoires rhizoméliques ( $1\ 512\ \text{PNE}/\text{mm}^3$ ). Il existe un syndrome inflammatoire pour lequel trois étiologies infectieuses sont retrouvées et traitées favorablement. L'hyperéosinophilie persiste après l'erradication de ces foyers.

Les examens parasitologiques des selles, les sérologies parasitaires sont négatifs en dehors d'une sérologie de larva migrans dissociée (un arc en immuno-électrophorèse, immunodiffusion d'Ouchterlony et IFI négatives) ; les IgE totales sont élevées (784 UI/l). La patiente est traitée par deux cures de diéthylcarbamazine pendant 21 jours. Trois mois plus tard (juillet 1989), l'examen clinique s'est normalisé, le syndrome inflammatoire diminue, la sérologie de larva migrans s'est négativée, le bilan immunologique est normal mais les PNE sont à  $2\ 325/\text{mm}^3$ , les IgE à 574 KU/l. Le myélogramme et la biopsie ostéo-médullaire sont normaux en dehors d'une infiltration éosinophilique, la vitamine B<sub>12</sub> est normale. Le bilan de retentissement (radiographie pulmonaire, EFR, échographie cardiaque, EMG) est négatif. Six mois plus tard, les PNE sont à  $2\ 200/\text{mm}^3$ , le bilan étiologique et la recherche d'atteinte viscérale sont négatifs. Le syndrome inflammatoire a disparu, la patiente n'est pas traitée.

#### **Observation n° 28 :**

En avril 1989, un homme de 48 ans est hospitalisé pour une anémie hémolytique auto-immune intense (test de coombs positif ++ de type anti-complément) dont le bilan étiologique s'avère négatif. La NFS montre 6,3 g d'hémoglobine/dl, 13 400 leucocytes dont 134 PNE, 188 000 plaquettes. La recherche d'une lymphopathie est négative à la biopsie ostéomédullaire mais le scanner abdominal met en évidence

une splénomégalie, la lymphographie des adénopathies iliaques externes micro et macrolacunaires. Malgré une corticothérapie (1 mg/kg/jour) l'hémolyse persiste. Une splénectomie avec prélèvement d'une adénopathie latérocave droite et une biopsie hépatique sont réalisées en mai 1989. L'examen histologique ne retrouve qu'un aspect réactionnel avec hyperplasie lymphoïde et congestion splénique. Dans les suites de la splénectomie, les signes d'hémolyse disparaissent, le test de coombs se négative mais la leucocytose augmente progressivement avec apparition d'une hyperéosinophilie et d'une monocytose (20 000 à 30 000 leucocytes/mm<sup>3</sup>, 2 000 à 8 000 PNE/mm<sup>3</sup>, 3 000 à 4 000 monocytes/mm<sup>3</sup>). Les IgE totales sont normales. Le bilan parasitaire, immunologique, la biopsie ostéo-médullaire sont négatifs. La corticothérapie est poursuivie, puis 4 mois plus tard arrêtée, la NFS retrouve : 20 100 leucocytes dont 201 PNE/mm<sup>3</sup>, 4 000 monocytes/mm<sup>3</sup>.

Sept mois après la splénectomie et quatre mois après l'arrêt de la corticothérapie, l'hyperéosinophilie réapparaît (8 260 PNE/mm<sup>3</sup>) toujours associée à une monocytose (2 950/mm<sup>3</sup>). Un nouveau bilan parasitaire, immunologique est effectué sans résultat ; les PAL sont non effondrées, la vitamine B<sub>12</sub> est élevée (1 613 pg/ml). Le caryotype montre une délétion 20 q12. L'hémolyse récidive (janvier 1990) au décours d'un épisode fébrile non documenté, d'évolution favorable sous cyclines. Cette hémolyse s'accompagne d'une thrombopénie périphérique très profonde sans trouble de l'hémostase (20 500 leucocytes/mm<sup>3</sup>, 10 000 PNE/mm<sup>3</sup>, 20 000 monocytes/mm<sup>3</sup>, 8,4 g/dl d'hémoglobine, 17 000 plaquettes). La corticothérapie est reprise (1 mg/kg/jour) avec une efficacité rapide sur les lignées rouge et plaquettaire mais modérée sur l'éosinophilie,

puis elle est progressivement diminuée à 1/2 mg/kg/jour (leucocytes : 21 500/mm<sup>3</sup>, PNE : 4 000/mm<sup>3</sup>, monocytes : 3 500/mm<sup>3</sup>, hémoglobine : 12,7 g/dl, plaquettes : 200 000/mm<sup>3</sup>). La culture de moëlle montre une pousse normale sans auto-stimulation ni anomalie dans le rapport colonies clusters.

A un an de l'hospitalisation initiale, un mois après l'arrêt de la deuxième corticothérapie, devant l'aggravation de l'hyperleucocytose (54 300/mm<sup>3</sup>, 16 230 PNE/mm<sup>3</sup> et 10 860 monocytes/mm<sup>3</sup>), la récurrence de l'anémie (8 g/dl) sans hémolyse et de la thrombopénie (83 000/mm<sup>3</sup>) avec apparition d'une basophilie, un bilan hématologique est réalisé à l'hôpital Saint-Louis et n'apporte pas d'élément nouveau pour le diagnostic. En l'absence de traitement l'aggravation se poursuit (leucocytose : 70 400/mm<sup>3</sup>, PNE : 24 640/mm<sup>3</sup>, basophiles : 5 632/mm<sup>3</sup>, monocytes : 12 672/mm<sup>3</sup>) avec apparition d'un prurit exarcebé à l'eau et de lésions papuleuses du tronc (biopsie aspécifique). Un traitement par hydroxyurée est associé alors à une corticothérapie (30 mg/jour). Un mois après le début de ce traitement la leucocytose a chuté à 14 600/mm<sup>3</sup> avec 7 000 PNE/mm<sup>3</sup>, 1 500 monocytes/mm<sup>3</sup>, et disparition de la basophilie mais un support transfusionnel globulaire et plaquettaire hebdomadaire est nécessaire. Le diagnostic de syndrome myéloprolifératif original avec hyperéosinophilie et délétion 20q12 est retenu.

#### **Observation n° 29 :**

Un homme de 68 ans, sans antécédent particulier présente depuis 15 ans (1975) de façon cyclique (tous les 25 jours) une sensation d'asthénie profonde avec fièvre, céphalées pendant

48 heures, puis myalgies intenses diffuses, oedème de la face, du tronc et des bourses, toux sèche, arthralgies pendant une semaine.

L'hyperéosinophilie, supérieure à 20 000 PNE/mm<sup>3</sup> en période critique, persiste en période intercritique (2 000 PNE/mm<sup>3</sup>). Les IgE totales sont modérément élevées ; plusieurs bilans parasitaires, immunologiques, hématologiques restent négatifs. L'étude du complément (CH<sub>50</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, inhibiteur de la C<sub>1</sub> estérase) réalisée une fois en dehors d'une crise est normale ; l'étude des populations lymphocytaires également. La culture médullaire montre un nombre normal de précurseurs ; en présence de facteurs de croissance, il existe par contre un pourcentage excessif de colonies éosinophiles ; les cellules mononuclées du patient sont par ailleurs capables de provoquer une très forte stimulation et différenciation éosinophile des cellules médullaires d'un sujet témoin. Le caryotype est normal. Depuis quinze ans, aucune atteinte viscérale n'est apparue en dehors de sensations ébrieuses et une obnubilation transitoire accompagnant les crises, pouvant témoigner d'une atteinte cérébrale (mars 1990).

Une corticothérapie à 1/2 mg/kg permet l'espacement des crises qui deviennent plus irrégulières, la normalisation de l'hyperéosinophilie ; mais du fait de complications (diabète, cataracte) des tentatives thérapeutiques diverses ; alcaloïdes de pervenche, hydroxyurée et troleandomycine sont tentées sans succès (hyperéosinophilie et crises majeures) nécessitant une reprise de la corticothérapie uniquement en période précritique et critique avec raccourcissement de la crise.

**Observation n° 30 :**

Un homme de 58 ans, diabétique, non insulino-dépendant, insuffisant coronarien, polymédicamenté, présente à deux reprises une hyperéosinophilie de découverte systématique ( 780/mm<sup>3</sup>, 896/mm<sup>3</sup>) dont le bilan parasitaire, immunologique et digestif (fibroscopie gastrique, échographie abdominale) est négatif. La régression de l'hyperéosinophilie est spontanée en deux mois, sans modification de la thérapeutique. La NFS est toujours normale six et douze mois plus tard.

**Observation n° 31 :**

Une femme de 58 ans est hospitalisée pour maladie de Basedow. Elle se plaint également de myalgies, de prurit, de poussées d'oedème des paupières. Les PNE sont à 3 500/mm<sup>3</sup>, le bilan parasitaire, les IgE totales, le bilan immunologique, la fibroscopie gastrique et l'échographie abdominale sont négatifs. Un volumineux polype sessile (adénome tubulovilleux sans dégénérescence) est enlevé lors de la colonoscopie. Le myélogramme est normal en dehors d'une hyperéosinophilie. Le bilan de retentissement pulmonaire (radiographie pulmonaire, EFR) est normal mais à l'échographie cardiaque il existe un épaississement des parois du ventricule droit. La patiente refuse la biopsie endomyocardique. L'hyperéosinophilie a disparu spontanément alors que la patiente est revue un an puis deux ans plus tard. Trois ans après la première hospitalisation, elle présente une récurrence de l'hyperthyroïdie, la NFS reste normale, l'échographie cardiaque ne retrouve plus aucune anomalie.

**Observation n° 32 :**

Une femme de 46 ans présente des douleurs abdominales, une diarrhée fécale, une hyperthermie associées à une hyperéosinophilie ( $4\ 000/\text{mm}^3$ ), un syndrome inflammatoire et une cytolyse hépatique. Le bilan parasitaire, les sérologies virales et l'échographie abdominale sont négatifs. En l'absence de traitement spécifique, la symptomatologie clinique s'amende en 10 jours. Quatre mois plus tard, l'hyperéosinophilie disparaît, le bilan biologique se normalise, les bilans parasitaires et digestifs répétés n'ont pas apporté de diagnostic.

**Observation n° 33 :**

Une hyperéosinophilie ( $1\ 257/\text{mm}^3$ ) est découverte de façon systématique chez une femme de 55 ans, sans prise médicamenteuse. Les bilans parasitaire, immunologique, hématologique, paranéoplasique (fibroscopie oesogastroduodénale, colonoscopie, scanner abdomino-pelvien) sont normaux. Il n'existe pas d'atteinte viscérale. Six mois après la découverte initiale, les PNE sont à  $923/\text{mm}^3$ .

**Observation n° 34 :**

Découverte systématique en décembre 1988 d'une hyperéosinophilie ( $1\ 400/\text{mm}^3$ ) chez une femme de 67 ans polymédicamentée (GLUCOPHAGE<sup>R</sup>, CORDITRINE<sup>R</sup>, TILDIEM<sup>R</sup>, ASPIRINE<sup>R</sup>). Le bilan parasitaire est négatif, les IgE totales sont normales, il n'y a pas d'anomalie immunologique ; le bilan à la recherche d'une néoplasie et le bilan hématologique sont négatifs. Avec un recul de 26 mois, l'hyperéosinophilie est régressive ( $600/\text{mm}^3$ ) sans modification des

prises médicamenteuses, mais il est apparu une hémolyse compensée avec test de coombs direct positif de type gamma complément.

**Observation n° 35 :**

Hyperéosinophilie de découverte systématique ( $1\ 050/\text{mm}^3$ ) chez un homme de 58 ans. Le bilan étiologique (parasitaire, immunologique et hématologique) est négatif ; il n'y a pas de retentissement viscéral avec un recul de trois mois, malgré la persistance de l'hyperéosinophilie à un taux identique en l'absence de tout traitement.

**Observation n° 36 :**

Hyperéosinophilie de découverte systématique ( $4\ 080/\text{mm}^3$ ) chez une patiente de 45 ans, traitée par LEVOTHYROX<sup>R</sup> pour hypothyroïdie. Les IgE totales sont normales ; malgré la négativité du bilan parasitaire, la patiente est traitée par flubendazole pendant 5 jours. L'hyperéosinophilie a disparu un mois, 6 mois et 12 mois plus tard.

**Observation n° 37 :**

Un homme de 55 ans, asthmatique depuis cinq ans (enquête allergique négative) est hospitalisé pour hyperthermie, hémoptysie, expectoration muccopurulente, douleur thoracique avec inhibition respiratoire. Il existe une amyotrophie des quatre membres avec hyporéflexie des membres inférieurs. Son traitement comporte VENTOLINE<sup>R</sup> spray, EUPHYLLINE<sup>R</sup>, DIASTER<sup>R</sup>.

En plus de l'hyperéosinophilie ( $1\ 800/\text{mm}^3$ ), il existe un syndrome inflammatoire, une protéinurie des 24 heures (0,2 g) sans

hématurie, les IgE totales sont élevées (603 KU/l). Le bilan parasitaire et immunologique est négatif. L'électromyogramme confirme une atteinte neurogène des quatre membres à prédominance motrice ; la biopsie neuro-musculaire est normale. Après avoir éliminé une embolie pulmonaire, le patient est mis sous corticothérapie, l'hyperéosinophilie disparaît en 72 heures.

**Observation n° 38 :**

Une hyperéosinophilie ( $2\ 000/\text{mm}^3$ ) est découverte chez une femme de 23 ans adressée pour asthénie, fébricule, nausées, douleurs de l'hypochondre droit. Les IgE totales sont élevées (282 KU/l), le bilan étiologique (parasitaire, immunologique, hématologique) est négatif, seule une sérologie *coxiella burnetti* est positive ; la patiente est traitée par tétracyclines. L'hyperéosinophilie persiste à quatre mois de la découverte initiale, alors que la symptomatologie a rapidement disparu (15 jours) et que la sérologie *coxiella* s'est négativée. Un nouveau bilan est programmé à distance.

**III - RESUME DES OBSERVATIONS**

Il s'agit de 38 patients, 23 femmes et 15 hommes, d'âge moyen de 53,5 ans (23 à 84 ans).

La valeur moyenne de l'hyperéosinophilie est élevée :  $3\ 761\ \text{PNE}/\text{mm}^3$  mais avec une grande dispersion des chiffres : 534 à  $20\ 420\ \text{PNE}/\text{mm}^3$ .

La répartition des PNE est la suivante :

- $500/\text{mm}^3 \leq \text{PNE} < 1\ 000/\text{mm}^3$        $n = 6$
- $1\ 000/\text{mm}^3 \leq \text{PNE} < 1\ 500/\text{mm}^3$        $n = 7$
- $1\ 500/\text{mm}^3 \leq \text{PNE} < 2\ 000/\text{mm}^3$        $n = 7$
- $2\ 000/\text{mm}^3 \leq \text{PNE} < 2\ 500/\text{mm}^3$        $n = 3$
- $2\ 500/\text{mm}^3 \leq \text{PNE}$        $n = 15$

L'ensemble des observations est résumé dans les tableaux suivants (tableaux IIa, IIb, IIc, IIId).

Tableau IIa : RESUME DES OBSERVATIONS

Obs.	Age	Sexe	PNE/mm3	Signes révélateurs				Atteinte viscérale				Etiologie			Traitement
				NFS	Syptomatique	Prurit	Autres (n)	Parasite	Médicament	Vascularite	Hétopathie	SHE	sans diagnostic		
n° 1	47	F	1 800	-	+	-	-	+							antiparasitaire
n° 2	55	F	633	+	-	-	-	+							antiparasitaire
n° 3	50	F	2 000	-	+		+(1)	+							antiparasitaire
n° 4	57	F	1 168	-	+	-	-	+							antiparasitaire
n° 5	45	H	3 388	-	+	-	-	+							antiparasitaire
n° 6	59	F	2 800	-	+	-	-	+							antiparasitaire
n° 7	27	F	680	+	-	-	-	+							antiparasitaire
n° 8	62	F	3 400	-	+	-	-	+							antiparasitaire
n° 9	72	H	2 100	+	-	-	-	+							antiparasitaire
n° 10	25	F	2 610	-	+	+	-	+							antiparasitaire
n° 11	49	H	534	-	+	-	-	+							antiparasitaire
n° 12	41	H	7 000	+	-	-	-	+							antiparasitaire
n° 13	24	F	4 000	+	-	-	-		+						arrêt traitement
n° 14	80	F	700	+	-	-	-		+						arrêt traitement
n° 15	84	F	1 152	-	+	+	-		+						arrêt traitement
n° 16	73	H	1 716		+	-	-		+						arrêt traitement
n° 17	71	H	1 600	-	+	+	-		+						arrêt traitement
n° 18	53	F	666	+	-	-	-		+						arrêt traitement
n° 19	69	H	1 700	-	+	-	-					+			chimio - corticothérapie

Tableau IIa : RESUME DES OBSERVATIONS (Suite)

Obs.	Age	Sexe	PNE/mm <sup>3</sup>	Signes révélateurs			Atteinte viscérale			Etiologie				Traitement	
				NFS	Symptomatique	Prurit	Autres (n)	Parasite	Médicament	Vascularite	Hépatopathie	SHE	Sans diagnostic		
n° 20	36	F	1 830	-	+	-	-					+			chimio - IFN - corticothérapie
n° 21	49	F	6 474	+	-	-	-					+			abstention
n° 22	40	F	1 400	-	+	-	+ (1)				+				cyclophosphamide corticothérapie
n° 23	78	F	7 900	-	+	-	+ (2)				+				corticothérapie
n° 24	41	H	20 420	-	+	-	+ (3)				+				corticothérapie
n° 25	73	H	19 110		+	-	+ (4)						+		corticothérapie hydroxyurée
n° 26	55	H	1 428	-	+	-	+ (1)						+		hydroxyurée
n° 27	76	F	1 512	-	+	-	-						+		abstention
n° 28	48	H	2 000 à 8 000	-	+	-	+ (1)							+	corticothérapie hydroxyurée
n° 29	68	H	800 à 20 000	-	+	-	+ (2)							+	corticothérapie hydroxyurée - alcaloïde de pervenche - TAO
n° 30	58	F	780	+	-	-	-							+	aucun
n° 31	58	F	3 500	-	+	+	-							+	aucun
n° 32	46	F	4 000	-	+	-	-							+	aucun
n° 33	55	F	1 257	+	-	-	-							+	aucun
n° 34	67	F	1 400	+	-	-	-							+	aucun
n° 35	58	H	1 050	+	-	-	-							+	aucun
n° 36	45	F	4 080	+	-	-	-							+	antiparasitaire
n° 37	55	H	1 800	-	+	-	+ (2)							+	corticothérapie
n° 38	23	F	2 000	-	+	-	-							+	tétracyclines
n				13	25	4	9	12	6	3	3	3	3	11	

Tableau IIb : SIGNES REVELATEURS DE L'HYPEREOSINOPHILIE

[Obs.]	[Sexe]	Age	PNE	AEG	Prurit	Cutanés	pulmo- naires	Diges- tifs	Neurologi- ques	[Myalgies]	[Autres]	NFS systématique
		[(ans)]	[nm3]	[Fièvre]								
N°1	F	47	1 800	+			+		+		+	
N°2	F	55	633									+
N°3	F	50	2 000					+				
N°4	F	57	1 168	+			+	+		+		
N°5	H	45	3 388	+			+					
N°6	F	59	2 800	+				+				
N°7	F	27	680									+
N°8	F	62	3 400					+				
N°9	H	72	2 100									+
N°10	F	25	2 610		+	+						
N°11	H	49	534	+								
N°12	H	41	7 000									+
N°13	F	24	4 000									+
N°14	F	80	700									+
N°15	F	84	1 152		+							
N°16	H	73	1 716			+						
N°17	H	71	1 600	+	+		+	+		+		
N°18	F	53	666									+
N°19	H	69	1 700			-	-					+

**Tableau IIb : SIGNES REVELATEURS DE L'HYPEREOSINOPHILIE (suite)**

Obs.	Sexe	Age (ans)	PNE mm3	AEG Fièvre	Prurit	Cutanés	pulmo- naires	Diges- tifs	Neurolo- giques	Myalgies	Autres	NFS systématique
N°20	F	36	1 890									+
N°21	F	49	6 474									+
N°22	F	40	1 400	+			+				+	
N°23	F	78	7 900	+			+	+	+			
N°24	H	41	20 420	+			+		+			
N°25	H	73	19 110	+			+					
N°26	H	55	1 428			+						
N°27	H	76	1 512	+			+			+	+	
n°28	H	48	2000 à 8000								+	
N°29	H	62	800 à 20 000			+						
N°30	H	58	780									+
N°31	F	58	3 500		+	+				+		
N°32	F	46	4 000	+				+				
N°33	F	55	1 257									+
N°34	F	67	1 400									+
N°35	H	58	1 050									+
N°36	F	45	4 080									+
N°37	H	55	1 800	+			+		+			
N°38	F	23	2 000	+				+				
n				14	4	5	10	8	4	4	5	15

Tableau Iic : BILAN ETIOLOGIQUE DES HYPEREOSINOPHILIES

Obs.	Age	Sexe	IgE totales (KU/1)	Bilan parasitaire		Bilan immunologique	Bilan hématologique			Bilan paranéo.			Autres	Diagnostic
				Selles	Sérologies		PAL	Vit B12	MD/BCM	Fibro/Colo	Echo/TDM			
n° 1	47	F	N	N	Larva migrans +	N	N	IF	NF	NF	N	N	NF	Larva migrans viscérale
n° 2	55	F	443	N	Larva migrans +	ICC 4,9 ug/ml	NF	IF	NF	NF	IF	IF	NF	Larva migrans viscérale
n° 3	50	F	1 260	N	Larva migrans +	N	NF	IF	eosino	N	N	N	scanner cérébral PL	Larva migrans viscérale
n° 4	57	F	2 100	N	Larva migrans +	N	N	N	NF	NF	NF	N	IF	Larva migrans viscérale
n° 5	45	H	1 200	N	Larva migrans +	N	N	N	eosino	N	IF	N	NF	Larva migrans viscérale
n° 6	59	F	636	N	Larva migrans +	N	NF	1 215	eosino	IF	N	N	NF	Larva migrans viscérale
n° 7	27	F	N	+	-	N	N	N	N	N	N	N	NF	Taeniasis
n° 8	62	F	N	+	-	NF	IF	NF	NF	NF	IF	IF	IF	Taeniasis
n° 9	72	H	641	+	-	NF	NF	NF	NF	NF	NF	N	IF	Ankylostomiase
n° 10	25	F	NF	+	-	NF	IF	NF	NF	IF	IF	IF	IF	Anguillulose
n° 11	49	H	890	+	-	NF	NF	IF	IF	IF	IF	IF	IF	Ascariidiose
n° 12	41	H	2 100	N	Distomatose +	NF	N	N	eosino	NF	NF	N	Scanner cérébral PL	Distomatose
n° 13	24	F	N	N	N	N	IF	NF	NF	IF	IF	IF	IF	Médicament
n° 14	80	F	NF	N	N	N	IF	NF	eosino	N	IF	N	IF	Médicament
n° 15	84	F	381	N	N	FAN 1/128	IF	NF	eosino	N	N	N	NF	Médicament
n° 16	73	H	719	N	N	N	IF	N	eosino	IF	IF	N	IF	Médicament
n° 17	71	H	IF	N	N	FAN 1/128	IF	NF	NF	IF	IF	N	IF	Médicament
n° 18	53	F	N	N	N	N	IF	NF	N	IF	IF	N		Médicament
n° 19	69	H	NF	IF	NF	Agglutinines froides	IF	IF	N	N	IF	Adénopà- thie	Biopsie ganglion naire	Lymphome

Tableau IIc : BILAN ETIOLOGIQUE DES HYPEREOSINOPHILIES (suite)

Obs.	Age	Sexe	IgE totales	Bilan parasitaire		Bilan immunologique		Bilan hémato.			Bilan paranéo.			Autres	Diagnostic
				Selles	Sérologies	PAI	Vit B12	H/D/BOI	Fibro	Colo	Ecto/TD4				
n° 20	36	F	IF	II	II	II	IF	IF	Lym- phone	II	II	Adéno- phie	Biosie ganglion- naire		Lymphome
n° 21	43	F	823	II	IF	II	II	II	Lym- phone	IF	IF	II	IF		Lymphome
n° 22	40	F	IF	II	II	FAN 1/500	II	II	eosino	II	II	II	Biosie pleurale		Vascularite
n° 23	78	F	II	IF	II	Ac anti-muscle lisse	IF	II	eosino	IF	IF	II	Biosie neuro- musculaire - EPR		Vascularite
n° 24	41	H	2 100	II	II	Ac anti-muscle lisse	II	II	IF	IF	II	II	Artério - PDR - Biosie A terpo.		Vascularite
n° 25	73	H	II	II	II	II	II	II	eosino	IF	IF	II	Biosie cutanée		SIE
n° 26	55	H	II	II	II	II	II	2 000	eosino	II	+	II	Biosie cutanée		SIE
n° 27	76	F	784	II	[Larva nigrans +]	II	II	II	eosino	IF	IF	II	IF		SIE
n° 28	43	H	II	II	II	Coarbs direct +	II	1 613	Réactio- nelle	IF	IF	II	Lymphographie - Caryotype - Biosie cutanée		
n° 29	68	H	II	II	II	II	II	II	eosino	IF	IF	II	Culture médullai- re - Caryotype -		
n° 30	58	H	540	II	II	II	IF	IF	IF	II	poly- pe	II	PAST -		Disparition spontanée
n° 31	62	F	II	II	II	FAN 1/128	IF	IF	eosino	II	IF	II	Biosie cutanée PAST -		Disparition spontanée
n° 32	46	F	2 100	II	II	II	II	II	eosino	II	II	II	IF		Disparition spontanée
n° 33	55	F	II	II	II	II	IF	II	II	IF	II	II	IF		Disparition spontanée
n° 34	67	F	II	II	II	Coarbs direct +	IF	II	II	IF	II	II	IF		Disparition spontanée
n° 35	58	H	II	II	II	II	IF	II	II	IF	II	II	IF		
n° 36	45	F	II	II	II	II	IF	IF	IF	IF	IF	II	IF		Disparition sous anti-parasitaire
n° 37	55	H	IF	II	II	II	IF	IF	IF	II	IF	II	Biosie neuro- musculaire		
n° 38	23	F	207	II	IF	II	IF	II	eosino	IF	IF	II	Sérologie [coxiella 1/64]		

Tableau II d : EVOLUTION ET TRAITEMENT DES LARVA MIGRANS VISCERALES

Observation	Date	AVANT TRAITEMENT				Traitement	APRES TRAITEMENT			
		Clinique	PHE/mn3	IgE totales	Sérologie		Clinique	PHE/mn3	IgE totales	Sérologie
n° 1	X 1989	+	1 800	N	Ascaris +	Flubendazole (5j) x 2				
	XI 1989			IgE spe +			-	624	N	+
	IV 1990		624	N	+	Albendazole (5j)				
	V 1990						-	410	N	+
n° 2	X 1989	-	633	443	Ascaris +	Pyrantel (2j)				
	III 1990						-	1 460	NF	+
	III 1990	-	1 264	NF	+	Pyrantel (2j)				
	V 1990						-	1 434	308 IgE spe	+
	V 1990	-				Thiabendazole (5j)				
	VII 1990						-	1 040	365	+
n° 3	VI 1983	+	2 000	1 260	Ascaris +	Flubendazole (2j)				
	VII 1983						-	1 000	NF	NF
	II 1984						-	1 930	NF	NF
	III 1984	-	2 160	1 260	+	Flubendazole (2j)				
	V 1984						-	786	NF	+
	IX 1984	+	950	632		Flubendazole (2j)				
XII 1984	-	0	N	+						
n° 4	X 1983		1 168	NF	NF					
	X 1988	+	885	2 100	Ascaris +	Diethylcarbamazine (5j)x2				
	XI 1988						-	1 040	1 638	+
	XII 1988						-	372	N	+
n° 5	X 1988	+	1 911	1 200		Flubendazole (10j)				
	VII 1988		2 495		+		-	3 388		
	XI 1988	-	1 370	IgE spe +	+					
	I 1989	-	1 000	1 796	+					
	XII 1988	-	950	945	+	Diethylcarbamazine (15j)				
n° 6	XII 1989	+	2 800	636	Ascaris +	Flubendazole (3j) x 2				
				IgE spe +						
	II 1990						+	2 635	NF	+
	III 1990	+	3 000	597	+	Thiabendazole (10 j)				
				IgE spe +						
	V 1990						-	2 349	NF	NF
VII 1990	-	2 165	897	+	Albendazole (5 j)					
			IgE spe +							

**LEGENDE DES TABLEAUX n° IIa, IIb, II, IIc**

AEG	: altération dell'état général
BOM	: biopsie ostéo-médullaire
Colo	: colonoscopie
FAN	: facteurs anti-nucléaires
Fibro	: fibroscopie gastrique
IgE spe	: immunoglobulines E spécifiques anti-Ascaris
ICC	: immuns complexes circulants
MO	: myélogramme
N	: normal
NF	: non fait
PAL	: phosphatases alcalines leucocytaires
PL	: ponction lombaire
TDM	: tomodynamométrie
SHE	: syndrome hyperéosinophilique essentiel
Vit B12	: vitamine B12

CHAPITRE III

ANALYSE DE LA LITTERATURE

## I - LES SERIES DE LA LITTERATURE

Peu d'études portent sur les étiologies des hyperéosinophilies ; elles sont pour la plupart anciennes. Les résultats varient selon les services d'accueil où sont explorés les patients (cf Tableau n° IIIa).

Il faut y ajouter la série plus récente de MAISONNEUVE (77) dans un service de parasitologie, portant sur 378 patients :

- Une étiologie est trouvée dans 50 p. cent des cas (184 fois il s'agit d'une parasitose, 5 fois d'une pathologie maligne).

- Dans 49 cas, il existait un contexte allergique ou atopique mais sans argument diagnostique de certitude.

- 90 fois l'hyperéosinophilie a spontanément disparu sans qu'aucune étiologie précise n'ait été retrouvée.

- L'étiologie est plus facilement trouvée (73 p. cent des cas) lorsque l'hyperéosinophilie est importante (supérieure à 2 500 PNE/mm<sup>3</sup>).

Tableau IIIa : SERIES D'HYPEREOSINOPHILIE DANS LA LITTERATURE (117)

AUTEUR	LAVERHNE	GOUTTARD	SPRY	VIDAL	SAWKALE
SERVICE	Bilan	Hématologie	Médecine interne	Hématologie	Parasitologie
NOMBRE DE CAS	430	150	80	50	36
ABSENCE DE DIAGNOSTIC (%)	80	8	52,5	10	27
DIAGNOSTIC PORTE (%)					
Etiologie :					
- parasitaire	15	21	20	16	72
- maligne	1	38	6,5	44	1
- allergie/iatrogène	4	13	21	30	
- autre		20			

## II - ETIOLOGIE DES HYPEREOSINOPHILIES

Un grand nombre de pathologies s'accompagnent d'une hyper-éosinophilie (4, 59, 88, 133).

### \* DES INFECTIONS :

#### - Parasitaires

- . Helminthiases
- . Myiases
- . Pneumocystis carinii

#### - Non parasitaires

- . Aspergillose
- . Coccidioidomycose
- . Brucellose
- . Chlamydiose
- . Streptococcie
- . Mycobactérioses
- . Mononucléose infectieuse

### \* DES MALADIES RESPIRATOIRES

#### - Allergiques

- . Asthme
- . Rhinite saisonnière
- . Aspergillose

#### - Non allergiques

- . Pneumopathie chronique à éosinophiles

\* DES ALLERGIES MEDICAMENTEUSES

\* DES MALADIES SYSTEMIQUES

- . Périartérite noueuse
- . Angéïte granulomateuse de Churg et Strauss
- . Maladie de Shulman (Fasciite à éosinophiles)
- . Lupus érythémateux disséminé
- . Maladie de Wegener
- . Sclérodermie
- . Polyarthrite rhumatoïde
- . Maladie de Whipple

\* DES DERMATOSES

- . Erythème polymorphe
- . Trisymptôme de Gougerot
- . Eczéma chronique
- . Dermatose bulleuse
- . Mastocytose

\* DES PATHOLOGIES MALIGNES

- Hémopathies

- . Maladie de Hodgkin
- . Lymphome malin non hodgkinien
- . Leucémie aiguë
- . Syndrome myéloprolifératif
- . Neutropénie cyclique

- Néoplasies
  - . Carcinomes

\* OU ENCORE

- Endocrinopathies
  - . Maladie d'Addison
  - . Hypopituitarisme

- ainsi que
  - . Sarcoidose
  - . Syndrome de Wiskott-Aldrich
  - . Déficit sélectif en IgA
  - . Réaction du greffon contre l'hôte
  - . Syndrome d'hyper-IgE essentielle
  - . Post-splénectomie
  - . Radiothérapie

Cette liste n'est pas exhaustive et ne fait pas intervenir la notion de fréquence. Nous ne développerons que les pathologies au cours desquelles l'hyperéosinophilie est une anomalie biologique dominante ou celles que nous avons retrouvées chez nos patients.

## **1 - Les infections**

### **a) Les parasitoses**

C'est la première cause à évoquer devant une hyperéosinophilie et ce d'autant qu'il existe :

- un séjour en pays tropical ou sub-tropical ;

- des habitudes alimentaires particulières : consommation de cresson, de pissenlits... ;

- un habitus rural, un contact étroit avec des animaux domestiques (chiens, chats...).

Les helminthiases provoquent une hyperéosinophilie d'autant plus prononcée que le contact tissulaire des parasites est étroit, pendant la phase de migration des stades larvaires.

La reconstitution en fonction de temps de la courbe de l'éosinophilie (courbe de LAVIER), ainsi que la connaissance du cycle parasitaire sont utiles au diagnostic.

Les parasitoses les plus fréquemment observées en France en l'absence de séjour à l'étranger sont (4) :

- Oxyurose
- Ascaridiase
- Trichocéphalose
- Taeniasis
- Distomatose
- Trichinellose
- Larva migrans viscérale
- Myiase.
- Echinococcoses.

S'il existe un séjour en région tropicale (4, 56, 77) :

- Ankylostomose
- Anguillulose

- Bilharziose
- Filarioses sanguicoles et dermiques
- Onchocercose.

Au sein de ces parasitoses, **le syndrome de larva migrans viscéral**, individualisé en 1952 par BEAVER, constitue une entité particulière puisqu'il s'agit d'une impasse parasitaire : des parasites animaux infestent l'homme qui se comporte alors comme un hôte intermédiaire anormal ; les larves ne peuvent poursuivre leur développement mais sont capables de survivre indéfiniment dans les tissus (32, 106, 117).

Plus du quart des parasitoses helminthiques animales peuvent être à l'origine de ce syndrome. Les plus fréquemment rencontrées en pathologie sont (117) :

- des ascaridiases :
  - . *Toxocara canis* : ascaris du chien
  - . *Toxocara cati* : ascaris du chat
  - . *Toxocara leonina* et *toxocara vitulorum* (bovins)
- l'angiostrongylose
- l'anisakiase.

Les autres larva migrans viscérales (gnathostomose, mesocercariose) sont beaucoup plus rares. Dans les pays tempérés, le syndrome de larva migrans viscéral est synonyme de toxocarose (*toxocara canis*) le plus souvent, d'anisakiase plus rarement.

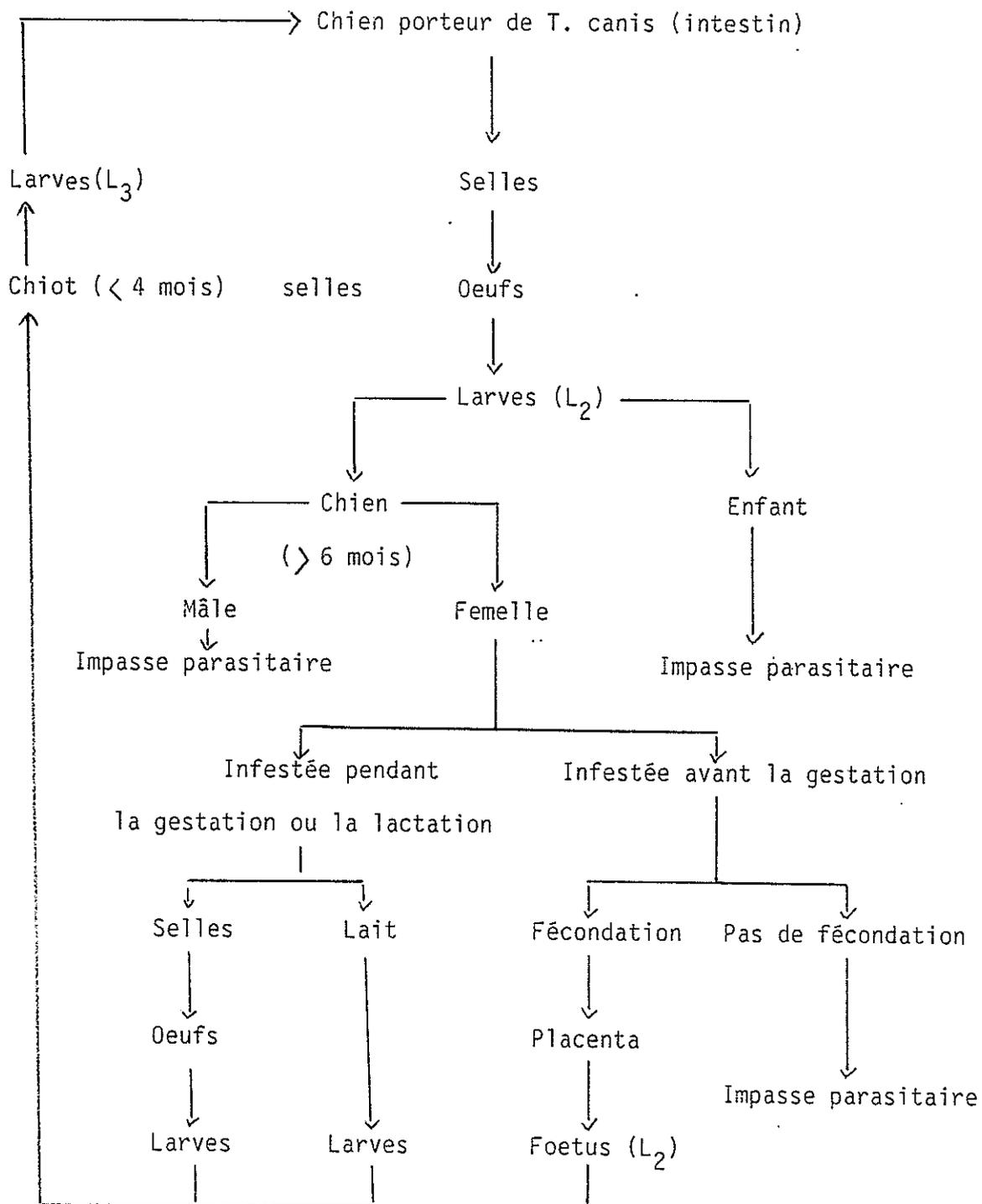
Sur le plan épidémiologique, 33 à 100 p. cent des chiots et moins de 20 p. cent des chiens adultes sont infestés. Le cycle complet est schématisé dans le tableau n°IIIb. Il ne s'effectue que chez le jeune chien de moins de 6 mois ou lors d'une dépression immunitaire liée à la gestation.

L'incidence de la toxocarose est difficile à déterminer du fait du manque d'études prospectives ; mais le développement des techniques sérologiques spécifiques et sensibles a multiplié par deux le nombre de cas rapportés depuis dix ans (106). En Angleterre, elle est de 2,6 p. cent chez 922 patients donneurs de sang asymptomatiques, en Australie de 7,5 p. cent, aux USA de 2,8 p. cent chez 8 950 patients (73).

L'homme se contamine en ingérant des oeufs embryonnés (terre ou aliments souillés) qui éclosent dans le haut intestin grêle ; les larves libérées traversent la paroi intestinale, gagnent les poumons par les veines sus-hépatiques, le coeur droit, l'artère pulmonaire puis passent dans la grande circulation. Elles sont arrêtées de façon mécanique par le diamètre vasculaire, migrent dans les tissus contigus à travers la paroi vasculaire et provoquent des lésions mécaniques et des réactions inflammatoires (32, 73).

Les manifestations cliniques sont fonction de l'importance et de la fréquence de l'infestation, de la distribution des larves dans les tissus, de l'intensité de la réponse inflammatoire. Les larves provoquent une réaction granulomateuse riche en PNE.

Tableau IIIb : CYCLE DE TOXOCARA CANIS (117)



La forme clinique décrite par BEAVER (73, 106) est un enfant de 1 à 5 ans, atteint de géophagie ou en contact avec un jeune chien, qui présente une altération de l'état général, une hyperthermie, une hépatomégalie douloureuse, des troubles digestifs, un asthme, une irritabilité et des troubles de la vue. Sur le plan biologique, il existe une augmentation de la VS, des gammaglobulines polyclonales, et des isohémagglutinines anti-A ou anti-B, ainsi qu'une hyperéosinophilie importante et constante.

En fait, la symptomatologie clinique varie en fonction des séries :

- EHRARD et KERNBAUM (32) ont réuni 350 observations de la littérature de 1952 à 1979 :

. L'âge moyen des patients est de 9 ans et 6 mois ; 17,7 p. cent seulement sont des adultes.

. Une hygiène défectueuse est présente dans 100 p. cent des cas et la notion de contact étroit avec un chien n'est retrouvée que dans 87 observations.

. Les signes généraux sont au premier plan avec une hyperthermie dans 69,3 p. cent des cas ; l'hépatomégalie reste également une anomalie particulièrement fréquente (74,6 p. cent) ; viennent ensuite les troubles respiratoires (66,7 p. cent) avec une toux et/ou un asthme, les signes digestifs (47,6 p. cent) avec douleurs abdominales, nausées, vomissements ou diarrhée et les troubles neurologiques (35,6 p. cent) à type de convulsions, d'encéphalopathies ou de méningites ; les signes cutanés sont moins

fréquents (24,1 p. cent), constitués par un érythème fugace et/ou une urticaire.

. Sur le plan biologique, l'hyperéosinophilie est constante.

- Au contraire, chez MAGNAVAL et dans la littérature française (73) :

. L'âge moyen des patients est plus élevé (44 à 46,8 ans).

. Si l'asthénie est présente dans de fortes proportions (73,9 p. cent), l'hyperthermie est très rare (5,4 p. cent).

. Ce sont cette fois les signes cutanés qui dominent le tableau clinique (47,8 p. cent) ; les signes pulmonaires ne sont présents que dans 23,9 p. cent des cas ; l'hépatomégalie est rarissime (4,3 p. cent).

. L'élévation des PNE n'est notée que dans 58,7 p. cent des cas.

Une larva migrans viscérale peut s'accompagner d'une localisation oculaire qui, dans sa forme classique, réalise une endophtalmie chronique entraînant la perte de l'oeil. Les autres formes d'atteinte oculaire sont : un granulome du pôle postérieur, un granulome périphérique, un sillon choroïdien cicatriciel, des hémorragies rétiniennes ou vitréennes, une papillite, une hyalite, une iridocyclite, une kératite ou une cataracte. L'atteinte oculaire peut être isolée en cas d'infestation larvaire minime (32).

La mise en évidence sur le plan anatomopathologique d'un granulome éosinophile centré par une larve ou une nécrose fibrinoïde est restée longtemps le seul élément diagnostique sans équivoque (biopsie hépatique ou musculaire, oeil enucléé, dans différents viscères en cas d'autopsie).

Cette difficulté souligne l'intérêt des arguments de présomptions immunologiques.

Quelque soit la technique utilisée, sa spécificité dépend de l'obtention d'un bon antigène.

Le diagnostic des nématodoses doit toujours être interprété en fonction du contexte clinique et biologique. Les nématodoses ont en effet de nombreux antigènes croisés, ce qui limite la spécificité des examens sérologiques.

Plusieurs types d'antigènes peuvent être utilisés :

- Les antigènes figurés sur coupe en congélation d'adulte ou de larve de *Toxocara* ou d'*Ascaris suum*.

- Les antigènes solubles ou antigènes somatiques :

- . des antigènes de broyat de vers adultes ou de broyat d'organes génitaux d'adultes femelles

- . des antigènes de broyat d'oeufs embryonnés de *Toxocara*

- . des antigènes excréto-sécrétés de larves L<sub>2</sub> extraits d'oeufs de *Toxocara canis*.

Les techniques utilisées sont (127) :

- Sur les antigènes figurés : l'immunofluorescence indirecte

- Avec les antigènes somatiques ou excréto-sécrétés : la réaction d'hémagglutination passive, les réactions d'immunoprécipitation

en milieu gélifié (immunoélectrophorèse, immunoélectrosynérèse, immunodiffusion d'Ouchterlony) et la technique E.L.I.S.A.

La réaction la plus étroitement spécifique et la plus sensible est la technique E.L.I.S.A. avec l'antigène excrétosecrété de larves L<sub>2</sub>. Cependant, cet antigène n'est pas standardisé et difficile à obtenir à partir de larves L<sub>2</sub> extraites d'oeufs matures de *Toxocara canis* et mise en survie dans un milieu de culture (46 bis). L'utilisation des extraits de broyats d'organes génitaux femelles d'*Ascaris suum* donne des résultats comparables en sensibilité (69, 85 bis).

Il faut noter que les réactions sérologiques dans les larva migrans oculaires sont souvent négatives avec les antigènes habituels. Seule la mise en évidence des anticorps, dans une ponction du vitrée, peut orienter le diagnostic spécifique. La technique E.L.I.S.A. avec l'antigène excrétosecrété, beaucoup plus sensible, donne parfois des réactions sériques positives, ce qui permet le diagnostic différentiel avec un rétinoblastome, de manière non invasive (46).

L'élévation des IgE totales est une des caractéristiques, inconstante, des helminthiases. Cette augmentation des IgE procède d'une stimulation polyclonale, les IgE spécifiques du parasite inducteur ne représentant qu'une faible partie des IgE totales.

BROCHIER et MAGNAVAL (16) ont mis au point un dosage des IgE spécifiques anti-*Ascaris* dans une série de 31 malades présentant des signes cliniques évocateurs et une sérologie de larva migrans positive. Huit patients ont des IgE totales normales, mais 4 seulement une recherche d'IgE spécifiques négative. Cette technique semble donc un argument diagnostique supplémentaire.

Le diagnostic différentiel de la toxocarose se pose essentiellement avec des ascaridiases (32, 41, 117) :

- L'*Ascaris suum*, *Ascaris* de porc, n'est pas à proprement parler une impasse parasitaire puisque les vers ayant migré dans le foie et les poumons parviennent au tube digestif où ils pondent des oeufs qui ne sont pas viables. L'homme se comporte donc comme un hôte définitif anormal. L'évolution est moins prolongée mais la confusion diagnostique provient des antigènes employés pour les méthodes sérologiques.

- La symptomatologie de l'ascaridiase humaine à *Ascaris lumbricoïdes*, en phase de migration larvaire, peut être proche de celle de la toxocarose ; les sérologies avec des antigènes d'*Ascaris* sont positives. Or, les examens parasitologiques des selles sont négatifs jusqu'au soixantième jour après la contamination, il faut donc savoir répéter ces examens.

- Les autres larva migrans viscérales ne posent en fait pas de problème diagnostique :

. l'anisakiase ou granulome intestinal à éosinophiles provoque une symptomatologie digestive pure, l'homme se contaminant en ingérant des poissons crus.

. l'angiostrongylose, dont la larve infeste l'homme après ingestion de crustacés crus, se traduit par un syndrome méningé fébrile avec parfois atteinte des nerfs craniens (méningite à éosinophiles). Il n'existe aucune réaction sérologique croisée avec la toxocarose ; la répartition géographique est différente (Océanie, Asie du Sud-Est) (41).

Le traitement de la toxocarose reste mal codifié en raison du grand nombre de formes cliniques modérées ou muettes et de l'existence d'évolution spontanément favorable.

Dans une étude chez vingt enfants, BASS ne retrouve pas de différence significative entre le groupe traité par thiabendazole et le groupe non traité ; il conseille donc implicitement l'abstention thérapeutique. Or cette étude a porté sur des toxocaroses évolutives (75). Ce fait est important car les anti-helminthiques appartenant au groupe des benzimidazoles agissent sur le métabolisme du glucose des vers. L'évolution spontanée de la toxocarose se fait vers l'arrêt progressif de la migration larvaire avec ralentissement de leur métabolisme et l'enkystement qui peuvent diminuer l'efficacité du traitement. Par ailleurs, les larves vivantes immobilisées, continuent à sécréter des antigènes, ce qui entraîne une stimulation immunologique et la persistance des signes biologiques. Il est donc licite de penser que plus le traitement est précoce, plus grande est son efficacité (75).

Dans une étude chez 81 patients, MAGNAVAL compare l'efficacité du thiabendazole et du mébendazole avec une amélioration clinique (prédominant sur les signes généraux) respectivement dans 50 et 57 p. cent des cas, soit à peine plus élevée que l'efficacité d'un placebo (75). STURCHLER (118) trouve des résultats similaires (53 et 47 p. cent) chez 34 patients traités soit par thiabendazole soit par albendazole.

La surveillance de la sérologie au cours du traitement ne présente aucun intérêt, les tests n'étant pas, quantitatifs. Sur le plan biologique, l'hyperéosinophilie après, une augmentation incons-

tante et transitoire témoignant de la lyse parasitaire, peut mettre plusieurs mois à se normaliser. Le dosage des IgE totales et spécifiques semble être un critère de choix de surveillance biologique mais aucun des 81 patients de la série de MAGNAVAL n'a une amélioration de ces trois paramètres biologiques avec un recul de trois mois.

Le traitement actuellement conseillé est le mébendazole ou l'albendazole (10 mg/kg/j pendant 5 jours) ou encore la diéthylcarbamazine (6 mg/kg/jour pendant 21 jours). Il doit être précocement débuté.

b) Les infections non parasitaires :

En dehors de quelques exceptions, les infections virales et bactériennes s'accompagnent d'une éosinopénie à la phase aiguë. Les streptococcies du groupe A et la scarlatine peuvent entraîner une éosinophilie lorsque survient l'exanthème..

**2 - Pathologies respiratoires**

a) Allergiques (non médicamenteuses)

. Atopie

Environ un tiers des sujets atopiques ont une hyper-éosinophilie. Elle est en règle modérée, inférieure à  $1\ 500\ \text{PNE}/\text{mm}^3$ . Cependant, l'éosinophilie varie en parallèle avec les manifestations cliniques : élevée en période aiguë, sub-normale ou normale en phase chronique. Un nombre de PNE supérieur à  $2\ 000/\text{mm}^3$  en dehors d'une phase aiguë doit inciter à rechercher une autre étiologie associée (22).

. Aspergillose allergique bronchopulmonaire : (35)

Les critères diagnostiques sont :

- . un asthme
- . une hyperéosinophilie sanguine
- . des infiltrats pulmonaires le plus souvent au niveau des lobes supérieurs
- . des bronchectasies
- . une augmentation des IgE totales
- . des anticorps précipitants contre *Aspergillus fumigatus*
- . des tests cutanés d'hypersensibilité immédiate et/ou retardée positifs avec *Aspergillus fumigatus*.

L'augmentation des IgE totales est un index d'évolutivité de cette affection due à des réactions d'hypersensibilité de type I et III.

b) Non allergiques :

. Pneumonie chronique à éosinophiles (58, 78)

Elle a été décrite par CARRINGTON. Les femmes sont deux fois plus souvent atteintes que les hommes avec un pic de fréquence de 30 à 39 ans. Une fièvre, un amaigrissement, une toux avec une dyspnée d'apparition progressive et des sueurs nocturnes en constituent le tableau clinique. Dans 50 p. cent des cas, la notion d'atopie respiratoire est retrouvée.

L'hyperéosinophilie est présente dans 88 p. cent des cas.

La radiographie pulmonaire montre des infiltrats interstitiels périphériques le plus souvent bilatéraux, au niveau des

lobes supérieurs ; la classique image en négatif de l'œdème pulmonaire aigu est retrouvée dans moins de 50 p. cent des cas ; des images nodulaires, des atélectasies et des épanchements pleuraux sont possibles.

La biopsie pulmonaire met en évidence un exsudat intra-alvéolaire avec PNE et histiocytes dans 85 p. cent des cas, un infiltrat interstitiel à PNE dans deux-tiers des cas, des foyers de fibrose interstitielle dans la moitié des cas. Des microabcès à éosinophiles et une nécrose alvéolaire sont également possibles (16 et 18 p. cent).

L'extrême corticosensibilité de cette affection constitue un critère diagnostique ; cependant la corticothérapie doit être prolongée (au minimum 6 mois) du fait du grand nombre de rechute (80 p. cent) si l'arrêt du traitement est trop précoce.

#### . Le syndrome de LOEFFLER

Il associe fébricule, malaise, myalgie, toux et épisodes de dyspnée sibilante. Les infiltrats pulmonaires radiologiques sont périphériques, préférentiellement dans les sommets.

L'évolution est rapidement favorable en moins de quatre semaines.

Les étiologies de ce syndrome sont multiples : parasitaires (helminthes) ou médicamenteuses (pénicilline, acide acétyl salicylique, sulfamides, nitrofurantoïne, méthotrèxate, tolbutamide, sels d'or) (35).

### 3 - Les médicaments (115)

Au cours d'un traitement, l'incidence de l'hyper-eosinophilie est probablement inférieure à 0,1 p. cent, excepté pour certains médicaments comme :

- . les sels d'or (50 p. cent),
- . l'amphotéricine B (32 p. cent),
- . le chlorimipramine (4 p. cent),
- . l'isoniazide (1 p. cent).

L'hyperéosinophilie peut apparaître plusieurs semaines ou mois après le début du traitement.

Les médicaments se comportent comme des haptènes : ils sont métabolisés in vivo puis se lient de façon irréversible par liaison covalente aux protéines du sujet et deviennent ainsi immunogènes.

La réponse immunitaire est de plusieurs types :

- **anaphylactique** (type I -exemple pénicilline-) : les réactions surviennent dans les minutes qui suivent la réintroduction du médicament, associant urticaire généralisée, asthme, oedème de Quincke dont l'évolution peut être rapidement fatale. L'hyper-éosinophilie est fréquente.

- **cytotoxique** (type II) : les médicaments se fixent sur les éléments figurés du sang ; les anticorps dirigés contre ces complexes provoquent anémie hémolytique, thrombopénie ou leucopénie.

- **maladie sérique** avec formation de complexes immuns (type III) survenant 7 à 21 jours après le début du traitement ou précocement, 12 à 36 heures s'il y a eu pré-immunisation.

- **hypersensibilité retardée** (type IV) : c'est la plus souvent en cause dans l'hyperéosinophilie médicamenteuse (exemple : anti-tuberculeux, nitrofurantoïne).

Certains facteurs sont prédisposants ; ce sont ceux qui retardent l'élimination du médicament : insuffisance rénale ou hépatique, pouvoir d'acétylation lent. Un contexte atopique personnel ou familial n'est pas un facteur favorisant.

La liste des médicaments en cause est longue (cf tableau IIIc).

En dehors des réactions anaphylactiques, l'hyperéosinophilie peut s'accompagner de manifestations multiples :

- hyperthermie (pénicilline, barbituriques, hydantoïnes)
- cutanées : macules, érythème polymorphe, lésions bulleuses (antibiotiques, antifongiques, sels d'or, allopurinol)
- toux, infiltrat pulmonaire à éosinophiles (pénicilline, nitrofurantoïne, sulfamides, bléomycine, méthotrexate) avec, dans certains cas, évolution vers la fibrose
- atteintes rénales glomérulaires (pénicilline, amphotéricine B, sulfamides) ou interstitielles (pénicilline).

Le diagnostic de l'allergie médicamenteuse repose sur (8, 30, 109, 115) :

- Un interrogatoire minutieux cherchant à établir la chronologie des événements.

- La régression de la symptomatologie après arrêt du traitement. La réintroduction, qui devrait apporter la preuve de l'allergie, est à proscrire en raison du risque qu'elle comporte.

- Le dosage semi-quantitatif des IgE spécifiques par méthode radio-immunologique (RAST) n'est possible que pour les radicaux penicilloyl G et V. Lorsque les taux d'IgE sériques sont élevés, il existe des faux positifs. Le RAST se négative rapidement à distance de l'accident.

- Le test de dégranulation des basophiles révèle une sensibilisation dans le système IgE-basophile (type I). Il a une grande valeur diagnostique mais ne doit pas être effectué avant un délai d'un mois après l'accident pour éviter les faux négatifs.

- Le test de stimulation in vitro de la prolifération des lymphocytes T, mesurée par l'incorporation de thymidine tritiée, en présence du médicament, explore les réactions d'hypersensibilité de type IV. Cependant, ce test est souvent positif de façon non spécifique.

Plus récemment, une autre substance a été incriminée dans la survenue d'une hyperéosinophilie : en novembre 1989, le MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report) informe de l'apparition d'un nouveau syndrome associant hyperéosinophilie et myalgies chez des patients consommant du L-tryptophane. Les critères diagnostiques sont les suivants :

- PNE  $\gg$  1 000/mm<sup>3</sup>
- myalgies généralisées invalidantes
- absence d'étiologie, en particulier infectieuse ou néoplasique (33, 53, 80).

La biopsie musculaire éliminant une trichinose n'est pas exigée.

Le L-tryptophane est un acide aminé essentiel, utilisé aux USA sous forme de tablettes, en complément de l'alimentation, ou en parapharmacie comme traitement de l'insomnie, d'un syndrome pré-menstruel, d'une dépression.

Les manifestations cliniques peuvent survenir deux semaines à quinze ans après le début de l'ingestion régulière de tryptophane. Ce syndrome touche préférentiellement les femmes d'âge moyen et de niveau socio-économique élevé et associe :

- fièvre
- myalgies invalidantes
- oedèmes de la face et des extrémités, rash, prurit
- dysesthésies, paresthésies, neuropathies périphériques
- arthralgies
- dyspnée avec infiltrat pulmonaire labile inconstant
- palpitations.

Une atteinte cutanée avec infiltration atteignant préférentiellement les extrémités inférieures ou le tronc est décrite, constituant des tableaux sclérodermiformes ou proches de la fasciite à éosinophiles. Cependant, ces observations ne s'accompagnent jamais de syndrome de Raynaud, de télangiectasies, de sclérodactylie ou de manifestation viscérale de la sclérodermie (39,111).

L'hyperéosinophilie, constante et importante, peut être associée à l'élévation modérée des aldolases sans élévation des CPK, à des facteurs anti-nucléaires faiblement positifs, à une cytolyse hépatique modérée. Il n'existe pas de syndrome inflammatoire. Une élévation sérique de la MBP et de l'EDN est fréquemment retrouvée (33, 53 ).

Sur le plan histologique, la biopsie musculaire montre un infiltrat inflammatoire polymorphe (lymphocytes, macrophages, plasmocytes, PNE) avec prédominance périvasculaire sans vascularite, une périmyosite et parfois une atteinte des fascias. Il n'existe pas de dégénérescence fibrillaire ni de nécrose fibrinoïde des parois vasculaires (80).

La physiopathologie de ce syndrome n'est pas connue ; plusieurs mécanismes sont évoqués (9, 80) :

- Une anomalie du métabolisme du tryptophane avec augmentation de l'activité enzymatique de la indoléamine-2,3-dioxygénase et de la production des métabolites du tryptophane

L-5 hydroxytryptophane, kynurémine, 5-hydroxykynurénamine, acide quinolinique. Or, ces métabolites sont capables in vitro d'augmenter la prolifération fibroblastique et la perméabilité vasculaire ; ils sont également neurotoxiques.

- Un mécanisme auto-immun : l'absence de corrélation avec la dose de tryptophane absorbée, le délai variable d'apparition des manifestations, la possibilité de progression de l'atteinte clinique en cas d'arrêt de la thérapeutique, la faible proportion de

patients atteints pour le grand nombre de consommateurs sont en faveur d'un mécanisme immunologique.

- La contamination des préparations contenant du L-tryptophane par un produit de nature indéterminée. Les manifestations ne sont effectivement observées qu'avec les produits d'une seule firme.

Le traitement repose sur l'arrêt du tryptophane et une corticothérapie avec guérison en quelques semaines dans la majorité des cas.

#### **4 - Les maladies systémiques**

L'hyperéosinophilie est exceptionnelle au cours du lupus érythémateux disséminé, rare (12 p. cent) et modérée (500 à 1 100 PNE/mm<sup>3</sup>) dans la maladie de Wegener, présente dans environ un tiers des cas dans le syndrome de Gougerot-Sjögren et le syndrome de Cogan et dans 40,4 p. cent des périartérites noueuses. Par contre, au cours du syndrome de Churg et Strauss et de la fasciite à éosinophiles, c'est une anomalie biologique pratiquement constante, présente dans plus de 90 p. cent des cas (59).

a) Le syndrome de Churg et Strauss : (49, 59, 64, 85, 123)

Individualisé en 1951 du cadre plus vaste de la péri-artérite noueuse, il est caractérisé par l'existence, outre une vascularite systémique, d'un asthme (99 p. cent des cas) souvent sévère et d'une hyperéosinophilie majeure (1 500 PNE/mm<sup>3</sup>) (85, 123)

Plusieurs phases sont identifiables (64) :

- **La phase prodromale** est marquée par un asthme généralement d'apparition tardive, sans histoire familiale d'atopie, associé à une rhinite allergique (50 à 70 p. cent des cas). Sa sévérité et la fréquence des crises sont croissantes jusqu'à l'apparition de la vascularite qu'il peut précéder de plusieurs dizaines d'années. Dans environ 58 p. cent des cas, l'asthme disparaît au moment de la vascularite ; mais il peut également s'aggraver dans 12 p. cent des cas. La recherche des allergènes les plus fréquents est positive dans 39 p. cent des cas ; la désensibilisation est un échec, la corticodépendance est fréquente. Radiologiquement, aux infiltrats périphériques non systématisés peuvent s'associer des opacités nodulaires évoluant exceptionnellement vers l'excavation.

- **La seconde phase** est constituée par une hyperéosinophilie avec infiltrat éosinophilique tissulaire.

- **Enfin, la vascularite apparaît.**

Sur le plan histologique, les trois critères diagnostiques :

- la vascularite avec nécrose fibrinoïde segmentaire des vaisseaux de petit calibre (artérioles, veinules, capillaires)

- l'infiltrat tissulaire inflammatoire à forte prédominance d'éosinophiles

- le granulome géantocellulaire vasculaire et extravasculaire

coexistent rarement.

Les biopsies cutanée ou neuromusculaire orientées par la clinique et éventuellement l'électromyogramme sont les prélèvements les plus rentables (64, 85).

En dehors de l'atteinte pulmonaire, les manifestations systémiques associent :

- une altération de l'état général constante

- une atteinte neurologique (69 p. cent des cas) :

- . périphérique (56 p. cent) à type de mono ou multinévrite sensitivomotrice avec amyotrophie importante distale. L'électromyogramme montre des signes de dénervation et un ralentissement de la vitesse de conduction sensitivo-motrice. Les nerfs crâniens (II, III, VII, VIII) peuvent être atteints.

- . centrale (27 p. cent), plus tardive, à type de céphalées, crises convulsives, syndrome confusionnel, accident ischémique cérébral ou médullaire, perte de connaissance.

- une atteinte cutanée (64 p. cent) :

- . les nodules dermo-hypodermiques du scalp et des extrémités sont très évocateurs (25 à 30 p. cent)

- . un purpura palpable (35 à 48 p. cent)

- . des papulo-vésicules, des ulcérations, une urticaire sont possibles.

- une atteinte cardiaque (56 p. cent) à type d'insuffisance cardiaque (30 p. cent) globale ou gauche avec atteinte coronaire artériolaire ; des nécroses myocardiques sont possibles (12 p. cent) ; la péricardite est moins fréquente (40 p. cent), l'hypertension artérielle (16 p. cent) est exceptionnellement

sévère ; des troubles du rythme ou de la conduction sont retrouvés à l'électrocardiogramme dans 50 p. cent des cas.

- l'atteinte digestive (54 p. cent) avec douleurs abdominales, nausées, vomissements devient rarement préoccupante, mais, des hémorragies (18 p. cent), des perforations (16 p. cent), des états sub-occlusifs, des ascites riches en PNE sont possibles.

- l'atteinte rénale (32 p. cent) est peu importante (hématurie microscopique et/ou protéinurie).

- les autres manifestations sont des arthralgies migratrices (28 p. cent) ou des myalgies. L'atteinte oculaire à type d'uvéosclérite, d'ulcération de la cornée ou d'infarctus rétinien est très rare.

Sur le plan biologique, l'hyperéosinophilie est supérieure à 1 000 PNE/mm<sup>3</sup> dans 99 p. cent des cas, supérieure à 5 000 PNE/mm<sup>3</sup> dans deux tiers des cas, associée à un syndrome inflammatoire, des anomalies immunologiques (immuns complexes circulants : 77 p. cent, facteurs rhumatoïdes : 62 p. cent) et à une élévation des IgE totales dans 80 p. cent des cas.

b) La périartérite noueuse : (49, 51, 59)

Elle se différencie du syndrome de Churg et Strauss par :

- La moindre fréquence de l'asthme qui n'est présent que dans 8 à 18 p. cent des cas, bien que d'autres manifestations respiratoires se rencontrent dans 20 à 50 p. cent des PAN, à type de toux, d'infiltrat radiologique, de pleurésie, d'hypertension artérielle pulmonaire primitive.

- La fréquence (45 p. cent) et surtout la gravité de l'atteinte rénale. L'hypertension artérielle est observée dans 40 p. cent des cas, importante et difficilement contrôlée par le traitement lorsqu'elle s'associe à une néphropathie.

- L'histologie : bien que la vascularite nécrosante touche également les vaisseaux de moyen calibre, l'atteinte est purement artériolaire ; il n'y a pas de granulome extravasculaire. Cette atteinte vasculaire se traduit à l'artériographie par des micro-anévrismes et/ou des sténoses irrégulièrement espacées en collier de perle.

- L'hyperéosinophilie est plus inconstante (40 p. cent des cas) ; les IgE totales sont normales. La sérologie de l'hépatite virale B est positive dans 36,9 p. cent des cas avec alors fréquemment atteinte hépatique cytolytique modérée (2 à 3 fois la normale).

- La physiopathologie : dans les deux cas, il s'agit de maladies à immuns complexes soit circulants, soit in situ au contact de la paroi vasculaire mais la nature de la stimulation antigénique semble différente. La pré-existence quasi constante d'un asthme, parfois aggravé par la désensibilisation, est en faveur d'une réponse immunologique anormale à un antigène inhalé dans le syndrome de Churg et Strauss. Plusieurs cas de périartérite noueuse ont été décrits associés à des infections bactériennes, virales, parasitaires, à des médicaments ou à des néoplasies. L'agent infectieux le plus fréquent est cependant le virus de l'hépatite B : l'antigène Hbs a été mis en évidence en immunofluorescence au niveau de la paroi vasculaire ainsi que des particules virales ; il s'agirait là encore d'une réponse immunologique inappropriée au virus (50, 64).

Le pronostic est cependant identique pour ces deux vascularites (40 à 56 p. cent de survie à 5 ans).

Le traitement repose sur la corticothérapie parfois associée à un traitement immunosuppresseur et/ou des échanges plasmatiques. Dans le cadre des périartérites noueuses associées au virus de l'hépatite B, les traitements immunosuppresseurs peuvent favoriser la persistance virale et le développement des hépatopathies chroniques. L'association vidarabine, succédant à une brève corticothérapie, et échanges plasmatiques est alors conseillée avec des résultats montrant un taux de survie de plus de 80 p. cent à 4 ans, mais un taux de séroconversion de seulement 32 p. cent (50).

Les causes de décès sont cardiaques (31 p. cent), respiratoires (16 p. cent), neurologiques (atteintes du système nerveux central -14 p. cent-), digestives (9 p. cent) ou rénales (7 p. cent) pour le syndrome de Churg et Strauss (85). Les causes cardiovasculaires et rénales sont au premier plan dans la périartérite noueuse (49).

##### **5 - Les maladies dermatologiques**

\* L'hyperéosinophile est fréquente dans la dermatite atopique et les urticaires chroniques.

\* La pemphigoïde bulleuse est une dermatose chronique d'origine auto-immune, caractérisée par une séparation sub-épidermique, dans la lamina lucida de la zone de la membrane basale. Les anticorps de type IgG, se complexant à l'antigène au

niveau de la face inférieure de la couche basale des cellules épidermiques, activent le complément ; l'afflux de polynucléaires neutrophiles participe à la destruction de la membrane basale ; les mastocytes libèrent un facteur chimotactique pour les PNE. L'hyperéosinophilie est présente dans 50 à 61 p. cent des cas, et constitue un marqueur d'évolutivité. Il existerait une corrélation entre la sévérité de l'atteinte cutanée et l'intensité de l'éosinophilie (6).

\* Les mastocytoses systémiques sont définies par la prolifération anormale des cellules mastocytaires avec atteinte extra-cutanée, au niveau des os, de la rate, du foie et des ganglions. C'est une pathologie rare. L'hyperéosinophilie est présente selon des séries dans 11 à 41 p. cent des cas ; avec l'anémie et la thrombopénie, elle constitue un facteur de mauvais pronostic (124).

\* La cellulite à éosinophiles de Wells, d'étiologie inconnue, est une dermatose dont le tableau est relativement stéréotypé : des plaquards érythémateux, infiltrés, oedémateux, à bords nets, peuvent atteindre tout un membre ou une partie du tronc ; ils sont parfois associés à des bulles, un prurit, ou une sensation de brûlures et évoluent vers la disparition des lésions en 4 à 6 semaines. Des récurrences sont possibles.

Sur le plan histologique, l'infiltrat éosinophilique dermique, parfois hypodermique, est associé à des dépôts granuleux, en flamme, dans le tissu conjonctif, caractéristiques bien que non spécifiques. L'hyperéosinophilie est très fréquente mais non

constante. Elle est plus marquée lors des poussées, mais persiste souvent lors des rémissions (14).

\* L'hyperéosinophilie est également associée à des entités dermatologiques rares : maladie de Kimura, hyperplasie angiolymphoïde (10) ; dans la folliculite pustuleuse éosinophilique l'augmentation des PNE est présente dans environ la moitié des cas, maximale en période de poussée (120) ; la papulose lymphomatoïde est un état "prélymphomateux" dans lequel a été mis en évidence une sécrétion d'IL<sub>5</sub> par les lymphocytes T helper de l'infiltrat cutané (131).

## **6 - Pathologies malignes**

### **a) Hémopathies**

Dix-sept à 30 p. cent des lymphopathies s'accompagnent d'une hyperéosinophilie (88) : bien que classique dans la maladie de Hodgkin, elle est en fait très inconstante et modérée ; par contre, elle est présente dans 29 p. cent des lymphomes malins non hodgkiniens de type T (126) et dans 30 p. cent des lympho-adénopathies angio-immunoblastiques (130) ; elle est rare dans les lymphomes de type B. Dans le cas particulier des lymphocytes T épidermotropes (Mycosis fungoïdes, syndrome de Sezary), l'hyperéosinophilie peut constituer un marqueur de mauvais pronostic puisque dans 67 p. cent des cas, elle est associée à une atteinte cutanée évoluée et à la présence de cellules tumorales circulantes ; la médiane actuarielle de survie en cas d'hyperéosinophilie est de 2 ans environ, contre 5 ans en l'absence d'augmentation des PNE (104).

L'hyperéosinophilie peut précéder de plusieurs années le diagnostic de lymphopathies (28, 89).

D'autres hémopathies peuvent s'accompagner d'une augmentation des PNE :

- Leucémie aiguë lymphoblastique (38 cas décrits). Dans 48 p. cent des cas l'hyperéosinophilie précède le diagnostic de 2 mois en moyenne ; dans 46 p. cent des cas elle est de découverte contemporaine ; dans 6 p. cent des cas seulement elle survient après le diagnostic. Elle disparaît lors de la rémission et précède de quelques semaines ou accompagne la rechute.

La mortalité et la morbidité de ces patients sont plus élevées que dans les autres leucémies aiguës lymphoblastiques.

Les anomalies cytogénétiques observées concernent le bras long des chromosomes 5 et 14 ; ce sont des anomalies rares au cours des LAL ; une translocation  $t(5, 14)(q31, q32)$  serait anormalement fréquente. C'est au niveau de la région 5q23-q33 que se situent les gènes des facteurs de croissance ( $IL_3$  -  $IL_5$  GMCSF...) qui seraient ainsi "rapprochés" du gène des chaînes lourdes des immunoglobulines sur le chromosome 14 : l'expression des gènes des facteurs de croissance, en particulier  $IL_3$  et  $IL_5$  serait anormalement augmentée par activation de la transcription, expliquant ainsi l'hyperéosinophilie (37).

- myélome

- leucémie myéloïde chronique, maladie de Vaquez, myélofibrose primitive

- neutropénies cycliques : l'élévation des PNE, des plasmocytes, des monocytes est contemporaine du nadir des PNN, des lymphocytes et des basophiles (20).

La leucémie à éosinophiles est une entité qui associe éosinophilie sanguine et médullaire massive avec de nombreuses formes jeunes, anomalie du rapport de maturation nucléocytoplasmique, mitoses des éosinophiles fréquentes et anormales, vacuolisation et dégranulation des PNE. Ces anomalies morphologiques permettent de les différencier des éosinophilies accompagnant les pathologies lymphoïdes malignes. La disparition du contingent myéloïde avec prolifération quasi-exclusive de la lignée éosinophilique permet d'éliminer une leucémie myéloïde chronique. Les anomalies chromosomiques sont fréquentes : inversion du chromosome 16, trisomie 8, anomalie du chromosome 17, translocation (10, 11) (t(10, 11) (p14, q 21)). Il est cependant parfois difficile de différencier cette entité rare et ancienne de certains syndromes hyperéosinophiliques essentiels d'évolution rapidement défavorable (17, 19, 26).

b) Les néoplasies :

Environ 5 p. cent des hyperéosinophilies sont d'origine tumorale. Il s'agit le plus souvent de carcinomes bronchiques, colorectaux, pancréatiques, utérins (7, 87), mais également de cancers médullaires de la thyroïde (5) ou de tumeurs plus rares (hémangioendothéliome malin du coeur -67-).

Contrairement à l'infiltration tumorale éosinophilique, l'hyperéosinophilie est un facteur de mauvais pronostic témoignant d'une dissémination : il existe des métastases hépatiques et/ou ganglionnaires dans 83 p. cent des cas (87).

Les mécanismes de cette hyperéosinophilie ne sont pas parfaitement connus :

- Libération de substances éosinochimotactiques par un phénomène de nécrose tissulaire ou sécrétion par les cellules tumorales : cela explique mal l'augmentation des PNE circulants (5, 87).

- Sécrétion par la tumeur ou les lymphocytes T, stimulés par les antigènes tumoraux, d'un facteur stimulant l'éosinopoïèse et la différenciation éosinophilique. Ceci a été mis en évidence dans plusieurs observations (5, 55, 57, 113).

### **7 - Autres**

Présente classiquement, mais moins fréquemment dans d'autres pathologies, l'hyperéosinophilie est alors modérée.

## **III - LE SYNDROME HYPEREOSINOPHILIQUE ESSENTIEL (SHE)**

CHUSID (23) définit le SHE en 1975 par :

- une hyperéosinophilie supérieure ou égale à 1 500 PNE/mm<sup>3</sup> depuis plus de six mois,
- sans étiologie,
- avec atteinte viscérale.

Ce dernier critère n'est cependant pas indispensable au diagnostic.

Ce syndrome touche préférentiellement les hommes de 40 à 50 ans (âge moyen : 38 ans).

### 1 - Les signes révélateurs (36)

Ce sont :

- une asthénie (26 p. cent) et une fièvre (12 p. cent)
- une atteinte pulmonaire : toux (24 p. cent), dyspnée (16 p. cent)
- des manifestations cutanées : angioedème (14 p. cent), rash (12 p. cent)
- des myalgies (14 p. cent)
- une rhinite (10 p. cent).

Dans 12 p. cent des cas, l'hyperéosinophilie est de découverte systématique.

### 2 - Les atteintes viscérales

Elles sont multiples :

a) Cardiaques : au premier plan puisqu'elles surviennent dans 54 à 95 p. cent des cas dans les études cliniques et anatomocliniques, et dans 80 p. cent des cas si on réalise des échographies systématiques (63, 99).

Les anomalies histologiques initiales sont des lésions inflammatoires thrombotiques des artérioles myocardiques avec foyers de nécrose sous endocardique, parfois infiltrats à éosinophiles du myocarde ( myocardite à éosinophiles) ; puis apparaissent des thrombi muraux et des lésions de fibrose endomyocardique extensive qui prédomine au niveau de la chambre de remplissage et de l'apex et peut englober les piliers et les cordages (fibrose endomyocardique décrite par LOEFFLER en 1936). Le myocarde peut être également le siège d'une fibrose plus discrète (13, 63).

Cliniquement, l'atteinte se manifeste par une insuffisance cardiaque (10 à 30 p. cent des cas), un angor à coronaires saines (54), une insuffisance valvulaire (insuffisance mitralè : 30 p. cent des cas ; plus rarement une insuffisance tricuspидienne), des embolies systémiques (20 p. cent des cas) (63).

Des anomalies électriques existent dans un tiers des cas (troubles de la repolarisation, troubles de la conduction).

L'échographie est actuellement la méthode de choix, suffisamment sensible pour diagnostiquer de façon précoce une atteinte cardiaque. En mode bidimensionnel et dans l'incidence des quatre cavités, on peut observer un comblement cavitaire apical droit et/ou gauche ; en incidence grand axe longitudinal, l'endocarde apparaît épaissi et très échogène : cet aspect d'échos apicaux hétérogènes est très caractéristique de la fibrose endomyocardique. En mode TM, il peut exister une augmentation de la taille de l'oreillette gauche, un épaississement de la paroi libre

du ventricule gauche, une diminution du diamètre interne de la cavité ventriculaire gauche et de la vitesse de raccourcissement des fibres (13, 63).

b) Neurologiques : également très fréquentes (65 p. cent des cas) (12, 84, 97, 99).

. Les neuropathies périphériques surviennent dans plus de la moitié des cas ; il s'agit d'atteinte à prédominance sensitive, cliniquement évidente que dans 20 à 40 p. cent des cas. Histologiquement, il existe une dégénérescence axonale avec perte des fibres de myéline.

. L'atteinte du système nerveux central se traduit par des troubles de la mémoire et du comportement, une confusion, parfois même une démence, une ataxie ou un syndrome pyramidal. Le scanner met en évidence des zones hypodenses ; en résonance magnétique, il s'agit d'hypersignaux visibles en T2 (12). Il n'y a pas d'anomalie du liquide céphalo-rachidien.

. Les ramollissements vasculaires cérébraux emboliques sont la troisième manifestation neurologique du SHE.

c) Oculaires dans 33 à 83 p. cent des cas ; occlusions artérielles rétiniennes et infarctus choroïdiens sont le plus souvent d'origine embolique (99).

d) Cutanées dans 27 à 53 p. cent des cas (36, 60), sous forme de dermographisme (28 p. cent), d'angioedème (10 p. cent) du tronc et des extrémités, de rash, de lésions maculopapuleuses érythémateuses. La biopsie cutanée montre une vascularite avec

infiltrat inflammatoire non spécifique à prédominance d'éosinophiles ou un infiltrat dermique éosinophilique avec oedème périvasculaire en cas d'angioedème.

e) Pulmonaires dans environ 40 p. cent des cas avec dyspnée, toux, bronchospasme. La radiographie peut montrer des infiltrats non systématisés, des épanchements pleuraux. L'évolution se fait vers la fibrose avec syndrome restrictif aux EFR (35, 36).

f) Digestives, moins fréquentes ; dans 14 p. cent des cas, il existe des nausées, des douleurs abdominales, des diarrhées (36, 39). Des malabsorptions avec atrophie villositaire plus ou moins marquée ont été décrites (116). Dans 32 p. cent des cas, il existe une hépatomégalie associée à des anomalies du bilan hépatique (cytolyse, augmentation des gamma-GT). La ponction biopsie hépatique retrouve une congestion sinusoidale, des images d'hépatite chronique non cirrhotique avec inflammation périportale.

g) Rénales dans 0 à 20 p. cent des cas avec hématurie microscopique et/ou protéinurie, cylindrurie, syndrome néphrotique ainsi que des sténoses urétérales d'origine ischémique. Sur le plan histologique, on peut observer des infiltrats interstitiels à éosinophiles, des glomérulopathies extramembranaires avec thrombose des veines rénales, des glomérulopathies membrano-prolifératives, des hyalinoses segmentaires et focales (63, 99).

Les autres manifestations du SHE sont des myalgies (12 p. cent), des arthralgies touchant les grosses articulations avec ténosynovite (liquide synovial riche en éosinophiles) (81), une

splénomégalie dans 46 p. cent des cas et des adénopathies dans 12 p. cent des cas.

Sur le plan biologique, il existe une augmentation des IgE dans 38 p. cent des cas.

### **3 - Pronostic et traitement**

Historiquement, le SHE est de mauvais pronostic puisque pour FAUCI (36) la survie moyenne est de 9 mois avec une survie à 3 ans de 12 p. cent. Le pronostic est actuellement meilleur : 80 p. cent de survie à 5 ans, 42 p. cent à 10 ou 15 ans (68).

Seuls les patients symptomatiques avec atteintes viscérales (cardiaques, neurologiques ou pulmonaires) sont traités. L'atteinte cutanée n'est pas une indication thérapeutique.

Classiquement, le traitement repose sur les corticoïdes (1 mg/kg/jour pendant 15 jours, puis un jour sur deux pendant trois mois, puis diminution jusqu'à la dose minimale efficace). Les patients sont réévalués tous les trois mois. En l'absence d'amélioration ou de stabilisation, un traitement cytotoxique (hydroxyurée) est indiqué (0,5 à 1,5 g/jour) avec maintien du chiffre de leucocytes inférieurs à  $10\ 000/\text{mm}^3$  (92). D'autres traitements ont été utilisés : vincristine et mercaptopurine (en cas de résistance à l'hydroxyurée) et ont permis d'obtenir des rémissions dans des formes très hyperleucocytaires et agressives (79). Le cyclophosphamide peut être également efficace.

La troléandomycine, en diminuant le catabolisme des stéroïdes, a permis d'obtenir des améliorations avec des doses minimales de méthylprednisolone (27). Un patient jeune présentant

une forme de SHE proche d'une leucémie à éosinophiles a été allo-greffé (rémission hématologique) (38).

Les atteintes viscérales, en particulier cardiaques, peuvent être régressives sous traitement médical ; en cas d'insuffisance valvulaire ou de cardiopathie restrictive, une chirurgie est possible (15, 114).

Afin de mieux définir le pronostic et de choisir une thérapeutique adaptée, des scores ont été établis par FLAUM (38) et SCHOOLEY (108) :

- Un score clinique : les anomalies cardiaques, neurologiques, pulmonaires et hépato-spléniques sont les plus péjoratives. Par contre, une atteinte cutanée à type d'angioedème est un facteur de bon pronostic (cf tableau IIId).

- Le score hématologique est basé sur les anomalies quantitatives et qualitatives du sang et de la moëlle (cf tableau IIIe).

Il existe une corrélation très significative entre les deux scores.

Plusieurs conclusions peuvent être tirées de ces deux études :

- L'atteinte cardiaque est un facteur majeur de mortalité et de morbidité ; malgré un score péjoratif, l'atteinte neurologique n'a pas d'incidence sur la survie des patients.

- Il n'existe pas de différence significative entre le score des patients non traités (atteintes viscérales minimales) et

celui des patients cortico-répondeurs. Par contre, le score est significativement plus élevé chez les patients nécessitant un traitement cytotoxique avec une différence significative entre patients répondeurs ou non à cette thérapeutique.

- L'existence d'une myélofibrose, d'anomalies cytogénétiques, de cellules immatures dans le sang ou la moëlle est péjorative.

- L'élévation des IgE et un angioedème sont de bon pronostic.

Ceci est confirmé par une étude plus récente (68) de 40 observations. De plus, l'existence d'une splénomégalie diminue la survie (45 p. cent à 8 ans contre 67,5 p. cent) dans cette série.

En fait, le SHE apparait comme un cadre nosologique très hétérogène, certains patients ayant une évolution rapidement fatale en quelques mois, d'autres au contraire ne présentant aucune atteinte viscérale pendant de nombreuses années. Au sein du SHE s'individualisent :

- une forme ayant des caractéristiques d'un syndrome myéloprolifératif :

- . splénomégalie
- . élévation de la vitamine B<sub>12</sub>
- . anomalie cytogénétique
- . myélofibrose
- . présence de cellules immatures.

Cette forme est peu cortico-sensible mais répond également mal au traitement cytotoxique, le pronostic est péjoratif.

Les anomalies cytogénétiques ne sont pas spécifiques : délétion du bras long du chromosome 16, trisomie 8 et 14, monosomies (9, 14, 15, 16, 18 et 22), délétion X ou Y, translocations t(11, 22) et t(14, 15), délétion du bras long du chromosome 6 ou 22, du bras court du chromosome 11. Ces anomalies plaident en faveur d'une anomalie clonale et donc maligne du SHE (26, 48) :

- Une forme de type "allergique" avec atteinte cutanée prédominante et élévation des IgE totales, corticosensible, de bon pronostic. Il s'agirait alors d'une réponse de type éosinophilique à un antigène inconnu stimulant des lymphocytes T helper qui sécrèteraient de l'interleukine 5.

Dans aucune des études de FAUCI (36) ou plus récente de LEFEBVRE (68), l'importance de l'hyperéosinophilie ne permet de préjuger de la réponse au traitement ou d'une atteinte viscérale.

Par contre l'étude des PNE in vitro présente un intérêt pronostic : PRIN (98) étudie l'éosinotoxicité dans 14 SHE. Les 9 malades avec atteinte cardiaque et neurologique ont une éosinotoxicité importante des PNE hypodenses ; 5 autres patients, sans lésion viscérale, ont des PNE hypodenses mais non cytotoxiques.

Tableau IIIc : MEDICAMENTS POUVANT ENTRAINER UNE HYPEREOSINOPHILIE  
(115, 133)

**ANTIBIOTIQUES**

- Pénicillines
- Céphalosporines
- Sulfamides
- Erythromycine
- Nitrofurantoïne
- Rifampicine
- Isoniazide
- Tétracyclines
- Chloramphenicol
- Polymyxines
- Streptomycine

**ANTIFUNGIQUES**

- Amphotéricine B
- Flucytosine

**ANTI-INFLAMMATOIRES/ANTALGIQUES**

- Aspirine
- Codéïne
- Morphine
- Ibuprofen
- Indométacine
- Phénylbutazone
- Dapsone
- Sels d'or

**AGENTS CYTOTOXIQUES**

- Bléomycine
- Busulfan
- Méthotrexate
- Procarbazine

**HYPOGLYCEMIANTS ORAUX**

- Chlorpropamide
- Tolbutamide

**DIURETIQUES**

- Thiazidiques
- Spironolactone
- Amiloride

**PSYCHOTROPES/ANTI-EPILEPTIQUES**

- Amitriptyline
- Imipramine
- Chlorimipramine
- Méthylphénidate
- Phénothiazines
- Barbituriques
- Diphénylhydantoïne

**ANTICOAGULANTS**

- Phenindione
- Coumadine

**AUTRES**

- Allopurinol
- Arsenic
- Dérivés mercuriels
- dextran
- D-pénicillamine
- Halothane
- Propanolol
- Propylthiouracil
- Phénolphtaléïne
- Quinidine
- Méthyl dopa
- Iode
- Tartrazine

Tableau IIIId :SCORE CLINIQUE ETABLI PAR SCHOOLEY DANS LE SHE (108)

<b>1 - ATTEINTE CARDIAQUE</b>	<b>maximum 5 points</b>
- Insuffisance cardiaque	5
- Trouble de la conduction	5
- Anomalie échographique	
paroi VG > 11 mm	4
autre	3
- Angor	3
- Souffle d'insuffisance mitrale	3
- Autre anomalie	2
<b>2 - ATTEINTE NEUROLOGIQUE</b>	<b>maximum 5 points</b>
- Atteinte diffuse SNC	5
- Accident vasculaire cérébral	3
- Neuropathie périphérique	2
<b>3 - ATTEINTE PULMONAIRE</b>	<b>maximum 3 points</b>
- Fibrose radiologique	3
- Autre anomalie radiologique	2
- Anomalie EFR	2
<b>4 - ATTEINTE HEPATOSPLENIQUE</b>	<b>maximum 2 points</b>
- Hépatomégalie	2
- Splénomégalie	2
- Anomalie du bilan hépatique	2
<b>5 - ATTEINTE MUSCULAIRE</b>	<b>maximum 2 points</b>
- Biopsie anormale	2
<b>6 - ATTEINTE GASTRO-INTESTINALE</b>	<b>maximum 1 point</b>
- Diarrhée chronique	1
- Infiltration muqueuse à éosinophiles	1
<b>7 - ATTEINTE CUTANEE</b>	<b>maximum 2 points</b>
- Moyenne à sévère	2
- Angioedème	1
<b>8 - ATTEINTE RENALE</b>	<b>maximum 3 points</b>
- anomalie des fonctions et/ou de la biopsie rénales	

Tableau IIIe : SCORE HEMATOLOGIQUE DEFINI PAR FLAUM DANS LES SHE  
(38)

**SANG PERIPHERIQUE**

- Anémie	2
- Anomalies morphologiques moyennes ou sévères des GR	1
- Hyperplaquettose	1
- Thrombopénie	2
- Dysgranulopoïèse	1
- Basophilie ( $> 200/\text{mm}^3$ )	2
- Myélémie	
. myéloblastes - promyélocytes	2
. myélocytes - métamyélocytes	1

**MOELLE**

- Hypercellularité	
. modérée	1
. importante	2
- Diminution des mégacaryocytes	1
- Myélofibrose	2
- Dysmyélopoïèse	2
- Basophilie ( $> 1 \%$ )	2
- Myéloblastes - promyélocytes ( $> 5 \%$ )	2
- Anomalies cytogénétiques	2
- Augmentation de la vitamine B <sub>12</sub>	1
- Anomalies des phosphatases alcalines leucocytaires	1

CHAPITRE IV

COMMENTAIRE DES OBSERVATIONS

## I - SIGNES REVELATEURS DES HYPEREOSINOPHILIES

Dans 31,57 p. cent des cas (n = 14), il existe une altération de l'état général.

Parmi les signes systémiques révélateurs, on retrouve :

- des signes pulmonaires (les plus fréquents : 28,93 p. cent) à type de toux (n = 7), de dyspnée avec bronchospasme (n = 4).

- des signes digestifs dans 21,05 p. cent (n = 8) avec des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et une diarrhée.

- une atteinte cutanée dans 13,15 p. cent des cas (n = 5) qui se manifeste par des oedèmes, des éruptions papuleuses ou vésiculeuses ; le prurit n'est un motif de consultation que dans 10,52 p. cent des cas (n = 4).

- des myalgies (n = 4) et des troubles neurologiques (n = 4) sont plus rares (10,52 p. cent).

Dans 39,47 p. cent des cas (n = 15) l'hyperéosinophilie est de découverte systématique.

Les manifestations révélatrices de l'hyperéosinophilie ne sont pas corrélées à son importance mais apparaissent plutôt en rapport avec l'étiologie sous jacente :

- L'altération de l'état général est la plus fréquente au cours des parasitoses (n = 5), en particulier les larva migrans viscérales (n = 4), des vascularites (3/3) et des syndromes hyperéosinophiliques essentiels (2/3).

- Les manifestations pulmonaires sont surtout révélatrices des larva migrans viscérales (3/6), des vascularites (3/3) et des SHE (2/3).

- Les manifestations digestives sont marquées dans les parasitoses (4/12).

## II - LES MANIFESTATIONS VISCERALES

Les atteintes viscérales pouvant être rapportées de manière certaine à l'hyperéosinophilie sont présentes dans 4 observations (n° 25, 26, 28 et 29) ; elles peuvent être discutées dans deux cas supplémentaires (N° 27 et 31).

### 1 - Description

Elles sont :

- **Cutanées** le plus souvent (n= 4), avec angioedème de la face et du tronc (n = 1), infiltration cutanée inflammatoire (n = 1) et lésions papuleuses du tronc (n = 2)

Deux fois, la biopsie cutanée a retrouvé des lésions aspécifiques eczématiformes sans infiltrat éosinophilique ; une vascularite leucocytoclasique, avec présence de PNE une fois.

- **Neurologiques** (n = 2) avec neuropathie périphérique sensitive distale axonale et démyélinisante, ou atteinte centrale associant céphalées, sensation ébrieuse et obnubilation transitoires.

- **Cardiaque** (n = 1), associant tachycardie sinusale et troubles de la repolarisation à l'électrocardiogramme.

- **Pulmonaire** (n = 1), avec syndrome obstructif.

Chez 2 patients, elles sont multiples : cardiaque, pulmonaire, neurologique et cutanée (observation n° 25) ou neurologique et cutanée (observation n° 29).

Dans deux autres cas (observations n° 26 et 28), elles sont cutanées isolées.

Les atteintes viscérales sont retrouvées dans 2 SHE (observations n° 25 et n° 26), une éosinophilie prolongée au cours d'un syndrome myéloprolifératif (observation n° 28) et une éosinophilie cyclique (observation n° 29).

## **2 - Chronologie et évolution des atteintes viscérales**

Elles sont présentes dès la découverte de l'hyper-éosinophilie dans les deux SHE, après 12 mois d'évolution dans le syndrome myéloprolifératif ; l'atteinte neurologique centrale apparait 15 ans après les manifestations cutanées qui, elles, sont présentes d'emblée dans l'éosinophilie cyclique.

Sous traitement (corticothérapie seule ou associée à l'hydroxyurée), sont régressives :

- les atteintes cutanées : 2 fois (observations n° 28 et n° 29)

- les atteintes neurologiques : 2 fois (observations n° 25 et n° 29)
- l'atteinte cardiaque : 1 fois (observation n° 25)
- l'atteinte pulmonaire : 1 fois (observation n° 25).

### 3 - Discussion

L'hyperéosinophilie moyenne de ces 4 observations (10 624 PNE/mm<sup>3</sup>) est significativement plus élevée que la valeur observée dans notre série. LEFEBVRE (68) observe également chez les patients décédés un taux moyen de PNE double de celui des sujets vivants (32 977  $\pm$  14 210 PNE contre 12 070  $\pm$  16 570 PNE/mm<sup>3</sup>) ; mais cette différence est discrètement significative (p = 0,05).

Par ailleurs, le taux de PNE semble corrélé à l'existence d'une cardiopathie (68) : l'atteinte cardiaque est présente chez un de nos patients ayant effectivement des PNE très élevés (19 110/mm<sup>3</sup>).

Les manifestations viscérales observées dans notre série sont, comme dans la littérature, indépendantes du type "myéloprolifératif" ou "allergique" des hyperéosinophilies essentielles (98).

Les manifestations systémiques peuvent parfois être d'interprétation difficile :

- Dans l'observation n° 27, la toux, les myalgies et les arthralgies peuvent être discutées comme étant des atteintes liées à l'hyperéosinophilie. Elles surviennent cependant chez une patiente

ayant une sérologie de larva migrans positive et peuvent constituer des manifestations d'infestation parasitaire ; elles disparaissent après traitement par diéthylcarbamazine alors que l'éosinophilie ne varie pas.

- Dans l'observation n° 31, la découverte à l'échographie cardiaque d'un épaissement des parois du ventricule droit suggère une atteinte cardiaque régressive lors de la disparition de l'hyperéosinophilie.

### III - LES GRANDS CADRES DIAGNOSTIQUES

Un diagnostic étiologique précis a pu être porté dans 27 observations (76,31 p. cent).

#### I - Les parasitoses

Dans notre série, comme dans la littérature, si on excepte les hyperéosinophilies d'origine atopique, les parasitoses constituent la première cause d'hyperéosinophilie.

Douze parasitoses (31,57 p. cent) ont pu être retenues comme étiologie certaine. La fréquence est donc plus élevée que celle observée habituellement dans les services de médecine interne (environ 20 p. cent des cas) (77).

##### a) Les larva migrans viscérales :

Contrairement aux données de la littérature, les larva migrans viscérales représentent chez nos patients 50 p. cent des parasitoses (6 cas) alors que MAISONNEUVE n'en retrouve que 5 cas

sur 231 (77) et IMBERT, 1 cas sur 32 (56). Il s'agit de 5 femmes et d'un homme d'âge moyen 52,16 ans (45 à 59 ans).

Le diagnostic a été retenu sur l'association :

- d'une sérologie positive en immuno-électrophorèse utilisant des extraits d'utérus gravis d'*Ascaris suum* dans 5 cas, ou en Western Blot mettant en évidence des anticorps IgG et IgE spécifiques de *Toxocara* dans une observation ;
- de la négativité des examens coproparasitologiques des selles répétés trois fois à quelques jours d'intervalle ;
- de la négativité des autres sérologies parasitaires ;
- de signes cliniques compatibles.

Cinq patients sur six (83,3 p. cent) sont en contact avec des chiens.

Une altération de l'état général existe 4 fois sur 6 (66,6 p. cent) avec une asthénie (n = 4), une fébricule (n = 3), une anorexie (n = 1) et un amaigrissement (n = 1).

Les troubles pulmonaires et digestifs sont les plus fréquents, présents dans 50 p. cent des cas (n = 3) ; ils se manifestent respectivement par une toux et des douleurs abdominales, des nausées (n = 2) ou une diarrhée (n = 1).

Les manifestations neurologiques (33 p. cent) comportent des céphalées (n = 1) et un syndrome pyramidal des membres

inférieurs avec image scannographique anormale (n = 1). Des myalgies n'existent que dans une observation.

Nos observations sont donc proches des descriptions récentes de MAGNAVAL (73), SCAGLIA (105) et SCHANTZ (106) et comme elles, se distinguent des cas plus anciens réunis par EHRARD et KERNBAUM (32) par :

- l'âge moyen élevé et la prédominance féminine ;
- l'absence d'hépatomégalie.

Par contre, si la présence de signes généraux est pratiquement constante dans toute la littérature, elle est marquée essentiellement dans les séries françaises par une asthénie ; l'hyperthermie fréquente chez les anglo-saxons (3) (69,3 p. cent des cas) ainsi que chez nos patients (50 p. cent) est rare pour MAGNAVAL (5,4 p. cent).

Nos observations se distinguent également par :

- l'absence de signes cutanés, présents dans 20 à 59,8 p. cent des cas dans les autres séries ;
- la survenue d'un syndrome pyramidal des membres inférieurs, chez une patiente ayant déjà bénéficié d'un traitement antiparasitaire, avec en tomodynamométrie une image temporale droite hétérogène. La sérologie effectuée dans le liquide céphalo-rachidien aurait pu être un argument en faveur d'une atteinte spécifique si elle avait été positive. Malgré la disparition des

anomalies cliniques et scannographiques un an après un nouveau traitement antiparasitaire, on ne peut conclure de manière certaine à une relation entre la toxocarose et cette atteinte neurologique.

Aucune atteinte oculaire n'a été retrouvée dans les trois observations où elle a été recherchée.

Les IgE totales sont élevées 5 fois sur 6 dans nos observations. Dans le cas n° 1 où elles sont normales, la recherche d'IgE spécifiques anti-Ascaris est faiblement positive, confirmant l'intérêt de cette méthode, plus sensible et spécifique, et qui constitue un argument diagnostique supplémentaire (16).

Le suivi moyen de nos patients est de 11,16 mois (2 à 30 mois).

L'hyperéosinophilie se normalise chez 3 patients en 13 mois en moyenne, avec des écarts considérables (2 à 30 mois), ce qui contraste avec l'amélioration clinique rapide obtenue en 1 à 3 mois chez 5 patients symptomatiques.

Le dosage des IgE totales a été effectué 4 fois sur 6 après traitement ; il ne s'est normalisé que dans un cas, en 2 mois.

La sérologie ne s'est jamais modifiée.

Malgré la disparité et la diversité des traitements employés, cette évolution est comparable à celle observée dans la

littérature : la sérologie est un mauvais critère de surveillance, non quantitatif ; les deux critères biologiques de surveillance seraient l'hyperéosinophilie et le dosage des IgE totales ou spécifiques dont le taux est corrélé avec la survenue des rechutes et les manifestations cliniques.

b) Les autres parasitoses :

Il s'agit de 5 parasitoses digestives : 3 nématodoses intestinales (une ankylostomiase, une anguillulose, une ascariodiose), deux cestodoses (taenia) et une distomatose chez 3 hommes et 3 femmes d'âge moyen 46 ans (25 à 72 ans).

Comme dans les autres séries (32, 77) ce sont donc les parasitoses digestives qui sont les plus fréquentes.

La symptomatologie clinique comporte dans un cas des troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhée), dans un autre un prurit et une éruption vésiculeuse.

Les autres anomalies cliniques (insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral) ne sont pas à rattacher à la parasitose sous jacente.

L'ankylostome et l'anguillule ont été retrouvées chez deux patients ayant séjourné en zone d'endémie (respectivement l'Indochine et la Réunion) plusieurs années auparavant.

Les oeufs d'ankylostomes sont présents dans les selles environ deux mois après le contage mais peuvent y être retrouvés plusieurs années, même en l'absence de réinfestation ; la particularité de l'anguillule est de pouvoir se reproduire durant toute la vie de l'homme infesté. Il faut souligner l'amélioration rapide grâce au thiabendazole chez la patiente porteuse de l'anguillule ; ce traitement est le seul efficace.

Les autres parasitoses sont celles les plus fréquemment observées en France en l'absence de séjour en région tropicale.

Les observations n° 7, 8 et 11 montrent l'intérêt de la répétition des examens de selles, y compris lorsque la NFS s'est normalisée ; le diagnostic de l'hyperéosinophilie peut alors être rétrospectif. C'est la connaissance des courbes de LAVIER qui constitue une aide au diagnostic.

Dans le cas de distomatose hépatique (cas n° 12), la normalité cytologique, chimique et sérologique du liquide céphalo-rachidien ne permet pas d'éliminer une atteinte neurologique spécifique, celui-ci n'étant qu'exceptionnellement modifié dans les formes focalisées d'atteinte neurologique de la distomatose. Mais l'existence d'une plaque d'athérome carotidienne, la régression des troubles neurologiques sous traitement anticoagulant avant la mise en route du traitement anti-parasitaire ne sont pas en faveur d'une atteinte neurologique d'origine parasitaire.

## 2 - Les médicaments

C'est la deuxième étiologie (15,78 p. cent) dans notre série.

Il s'agit de 4 femmes et de 2 hommes d'âge moyen de 64,16 ans (24 à 84 ans).

Les traitements responsables sont :

- l'héparine et/ou l'héparinate de calcium
- le piroxicam (FELDENE<sup>R</sup>)
- le furosémide et/ou la nifédipine (LASILIX<sup>R</sup>, ADALATE<sup>R</sup>)
- le furosémide et/ou l'allopurinol (LASILIX<sup>R</sup>, ZYLORIC<sup>R</sup>)
- l'amiloride-hydrochlorothiazide et/ou le captopril et/ou les vitamines B1 B6 B12 (MODURETIC<sup>R</sup>, CAPTOLANE<sup>R</sup>, TERNEURINE<sup>R</sup>)
- l'acénocoumarol (SINTROM<sup>R</sup>).

La découverte de l'hyperéosinophilie est faite de façon fortuite (n = 3) ou devant des manifestations cutanées (prurit -n=2-, oedème de la face -n = 1-) associées une fois à des myalgies, une diarrhée et une toux sans anomalie radiologique.

Dans les trois observations où le délai exact d'apparition de l'hyperéosinophilie a pu être précisé (8 jours à un mois), il est comparable aux données de la littérature et évoque un mécanisme d'hypersensibilité retardée (115).

A l'arrêt du médicament inducteur, le chiffre de PNE se normalise en moyenne en 1,6 mois (1 à 3 mois). C'est l'argument clé du diagnostic en l'absence de l'épreuve de réintroduction ou de test *in vivo*.

### 3 - Les maladies systémiques

Trois vascularites nécrosantes ont été diagnostiquées, représentant 7,89 p. cent des étiologies des hyperéosinophilies de cette série : une périartérite noueuse chez un homme de 41 ans (cas n° 24) et deux syndromes de Churg et Strauss chez deux femmes de 40 et 78 ans (cas n° 22 et 23).

C'est dans ce groupe que le nombre de PNE est le plus élevé en moyenne (9 906/mm<sup>3</sup>).

La présentation clinique est classique avec altération de l'état général sévère associant fièvre, asthénie et amaigrissement dans tous les cas, atteinte pulmonaire avec asthme, dyspnée et toux constante. Les signes neurologiques sont périphériques chez une patiente (cas n° 23), périphériques et centraux (hypertrophie du nerf poplité externe droit et céphalées) dans un autre cas (cas n° 24). Les troubles digestifs à type de diarrhée au long cours n'existent que dans une observation (cas n° 23), la perforation rectale (cas n° 24) est d'origine traumatique. L'atteinte rénale est authentifiée (cas n° 24) par la biopsie une fois (glomérulonéphrite extra-membraneuse) mais des anomalies du sédiment urinaire sont présentes deux fois (cas n° 23 et 24).

Le syndrome inflammatoire est présent dans tous les cas. Les IgE totales sont élevées une fois (cas n° 24) ; il n'est pas retrouvé d'immuns complexes circulants, mais des anticorps anti-muscles lisses dans deux observations (cas n° 23 et 24).

Dans l'observation n° 24, l'importance des manifestations systémiques, les images de sténoses étagées à l'artériographie sont caractéristiques de la PAN alors que l'atteinte des artères temporales y est rare. Des associations maladie de Horton et PAN ont été décrites ; elles sont exceptionnelles (47).

On ne peut cependant, chez ce malade, parler de maladie de Horton du fait de son âge et de l'aspect histologique des artères temporales qui est celui d'une PAN.

Cette observation pose le problème de la classification nosologique précise des angéïtes (47).

La réapparition de l'éosinophilie accompagne les signes cliniques de rechute, comme cela est classique dans la littérature (cas N° 24).

La prédominance de l'atteinte pulmonaire, l'absence d'atteinte rénale sévère sont en faveur d'un syndrome de Churg et Strauss dans les observations n° 22 et 23. En fait, l'individualisation, au sein du cadre des PAN, de ce syndrome apparaît un peu artificielle et sans grande conséquence thérapeutique puisque les modalités du traitement sont les mêmes si on excepte les PAN liées au virus de l'hépatite B (49).

#### 4 - Les pathologies malignes

Le nombre d'observations est probablement sous estimé.

Plusieurs observations ont pu être retrouvées : il s'agit de 3 lymphomes (cas n° 19, 20 et 21) ; la présentation initiale de ces 3 cas est totalement asymptomatique ; mais la présence à l'examen de polyadénopathies périphériques est un bon signe d'orientation.

Il s'agit :

- D'un lymphome de type T pléïomorphe ( $CD_4^+$ ) chez un homme de 69 ans (cas n° 19). Cette observation illustre un mécanisme classique de l'association d'une hyperéosinophilie à une lymphopathie. En effet, la mise en évidence d'un phénotype T helper sous-entend la sécrétion quantitativement anormale d'une lymphokine activant l'éosinophilie (89).

- D'un lymphome de type B de bas grade de malignité chez une femme de 36 ans (cas n° 20). L'association d'un lymphome malin non hodgkinien de type B et d'une hyperéosinophilie est rare dans la littérature puisque deux cas seulement ont été décrits (129). L'évolution parallèle de la lymphopathie et de l'éosinophilie dans cette observation, confirme une association non fortuite.

- D'une troisième observation (cas n° 21), où le diagnostic reste hésitant entre un lymphome nodulaire quiescent et des nodules lymphoïdes réactionnels. Quoiqu'il en soit, il est probable qu'une stimulation parasitaire (larva migrans viscérale) ait entraîné une prolifération lymphoïde : cette prolifération

lymphoïde est intense et peut être pérennisée par la poursuite d'une stimulation antigénique parasitaire.

Il est difficile dans cette observation de trancher nettement entre une hyperplasie réactionnelle et l'autonomisation d'un clone lymphoïde indépendamment de la stimulation parasitaire initiale. Dans l'un ou l'autre des cas, l'attitude consiste en une surveillance attentive et rapprochée par des biopsies ostéo-médullaires ainsi qu'en la recherche de l'éventuelle émergence d'un syndrome tumoral hémato-poïétique.

Les autres hémopathies classiquement associées à une hyperéosinophilie tels que, par exemple, les syndromes myélo-prolifératifs, ainsi que les néoplasies sont absentes de notre série. Ce fait s'explique aisément par un biais de recrutement et de sélection des observations.

#### **IV - LE SYNDROME HYPEREOSINOPHILIQUE ESSENTIEL (SHE)**

Le diagnostic de SHE peut être retenu selon les critères de CHUSID (23) dans deux cas (n° 25 et 26) et discuté dans le cas n° 27.

Il s'agit de deux hommes et une femme d'âge moyen de 68 ans (55 à 76 ans).

Une altération de l'état général est notée deux fois (cas n° 25 et 27).

Un patient (cas n° 25) présente une atteinte viscérale

multiple : pulmonaire (dyspnée de repos et bronchospasme), neurologique (neuropathie périphérique sensitive), cardiaque (tachycardie, troubles de la repolarisation) et cutanée (oedème inflammatoire avec infiltrat à PNE à la biopsie).

Un autre cas (cas n° 27) a une atteinte pulmonaire (toux) associée à des myalgies et des arthralgies.

L'observation n° 26 a fait l'objet d'un choix thérapeutique (hydroxyurée) qui peut être discuté :

- Contre ce traitement agressif, il existe plusieurs arguments :

. Les manifestations viscérales limitées à une atteinte cutanée qui, à elle seule, ne constitue pas une indication thérapeutique.

. Le faible pourcentage des PNE hypodenses (12,8 p. cent), étudié par PRIN. L'hypodensité est une condition nécessaire, mais non suffisante, à l'éosinotoxicité ; de plus, il existe une corrélation entre éosinotoxicité et manifestation viscérale (98), mais l'éosinotoxicité n'a pas été étudiée chez ce patient.

- D'autres arguments sont en faveur du traitement par hydroxyurée, bien qu'ils soient discutables :

. L'augmentation de la vitamine B12 chez ce patient, critère préjoratif classique selon le score de FLAUM (38).

. L'absence d'élévation des IgE totales.

. La présence en faible nombre de récepteurs cytosoliques aux corticoïdes (sur 56,8 p. cent des PNE seulement) ; en

effet, si la diminution des PNE sous corticothérapie a été initialement attribuée à une inhibition de la migration ou de l'éosinophilie, elle est en fait corrélée au nombre de ces récepteurs (100).

Le traitement systématique du SHE est discuté du fait de l'existence de formes d'évolution favorable à long terme sans atteinte viscérale. La possibilité de surveillance in vitro du phénotype des PNE peut constituer une aide pour le choix thérapeutique en l'absence d'atteinte organique (12).

En cas d'atteintes viscérales, le traitement par corticoïdes et/ou agents cytotoxiques permet parfois la stabilisation ou la régression de l'atteinte viscérale comme dans l'observation n° 25 (disparition des anomalies cardiaques, amélioration pulmonaire et neurologique après 12 mois de traitement).

L'observation n° 27 constitue également une hyperéosinophilie prolongée (10 mois) supérieure à  $1\ 500\ \text{PNE}/\text{mm}^3$ , pour laquelle le diagnostic de SHE peut être discuté :

- La persistance de l'éosinophilie à un taux identique alors que contrairement aux autres observations de notre série et de la littérature, la sérologie de larva migrans s'est négativée trois mois après un traitement par diéthylcarbazine, ainsi que la faible positivité initiale de cette sérologie ne permettent pas, selon nous, de retenir le diagnostic de larva migrans viscérale.

- En l'absence d'étiologie, cette patiente présente donc un SHE sans atteinte viscérale, sans élément biologique péjoratif, pour lequel l'abstention thérapeutique a été décidée.

## V - LES HYPEREOSINOPHILIES SANS DIAGNOSTIC DE CERTITUDE

Dans 11 cas (28,97 p. cent), l'hyperéosinophilie n'a pu être rattachée à une étiologie classique malgré un bilan complet. Il est difficile de comparer nos résultats aux données de la littérature du fait du petit nombre de séries réalisées dans un cadre de médecine interne.

Six fois, elle est découverte chez des patients asymptomatiques.

Dans trois observations, ce sont des manifestations cutanées (angioedème cyclique -n = 1-, oedème des paupières -n = 1-) et un prurit (n = 2) qui ont conduit à la réalisation d'une NFS. Dans un cas, il existe une toux ; dans une autre des manifestations digestives (nausées et douleurs de l'hypochondre droit). Il n'existe donc pas de différence, comme cela est classique dans la littérature, entre les hyperéosinophilies d'étiologie connue et celles de nature indéterminée, dans leur mode de révélation.

Il est important de noter que trois fois l'hyperéosinophilie disparaît spontanément dans un délai moyen de six mois (2 à 12 mois) en l'absence de tout traitement. Cela souligne l'importance de la surveillance de ces hyperéosinophilies.

a) Six observations restent en attente de diagnostic pour différentes raisons :

\* 4 malgré la persistance de l'hyperéosinophilie, ne peuvent être classées dans les SHE par absence de recul ou nombre de PNE insuffisant (cas n° 33, 34, 35 et 38).

\* 1 observation (cas n° 37), évoquant une vascularite systémique (association d'un asthme sévère sans étiologie allergique et d'une neuropathie périphérique), n'a pas été documentée histologiquement.

\* 1 observation (cas n° 36) est très évocatrice de parasitose malgré l'absence de preuve sérologique ou d'argument à l'examen direct : l'hyperéosinophilie a disparu un mois après un traitement par flubendazole.

b) Deux observations sont originales et méritent une discussion séparée :

\* L'observation n° 28 pose le problème du diagnostic étiologique d'une hyperéosinophilie partiellement corticosensible, apparue au décours d'une splénectomie réalisée pour anémie hémolytique auto-immune idiopathique. Plusieurs diagnostics peuvent être discutés :

- Les hyperéosinophilies post-splénectomie sont généralement modérées et transitoires (inférieur à 6 mois) ; ce diagnostic ne peut donc être retenu.

- Un lymphome, devant l'association d'une hémolyse auto-immune à coombs direct positif et d'une hyperéosinophilie. Aucun élément histologique n'a confirmé ce diagnostic ; cependant seule une biopsie ostéomédullaire initiale normale a été effectuée avant la corticothérapie. Les autres prélèvements histologiques

(splénectomie, biopsie hépatique, staging ganglionnaire) ont été réalisés sous corticothérapie du fait de l'évolution dramatique de cette hémolyse. Cela ne permet donc pas formellement d'exclure le diagnostic de lymphome malgré leur négativité. Cependant, à deux reprises, un bilan comportant un myélogramme, une biopsie ostéo-médullaire, un scanner sous-diaphragmatique a été fait au cours de poussées d'hyperéosinophilie, en dehors d'une corticothérapie, et n'ont jamais pu apporter d'argument pour un tel diagnostic. Par ailleurs, les anomalies de la NFS telles que l'hyperleucocytose majeure, la basophilie, la thrombopénie profonde en l'absence de modification de la biopsie ostéomédullaire, ne permettent pas de retenir ce diagnostic.

- La non disparition du contingent granuleux sanguin et médullaire, l'absence d'anomalie morphologique des éosinophiles, outre l'évolution clinique, élimine l'hypothèse d'une leucémie à éosinophiles.

- Un syndrome myéloprolifératif :

. L'association d'une hyperleucocytose majeure supérieure à  $50\ 000\ \text{GB}/\text{mm}^3$  avec hyperéosinophilie, mais également une basophilie supérieure à  $1\ 000/\text{mm}^3$ , ainsi qu'une monocytose.

. L'élévation de la vitamine B12 à  $1\ 613\ \text{pg}/\text{ml}$  sont en faveur du diagnostic.

. L'absence d'anomalie de la culture médullaire, sans pousse spontanée, n'est pas un argument formel contre ce diagnostic.

Cette dernière hypothèse diagnostique est donc la plus probable. L'originalité de ce syndrome a été confirmée par l'isolement d'une anomalie chromosomique exceptionnelle : délétion du bras long du chromosome 20 (del 20 q12). Dans les syndromes myéloprolifératifs de type leucémie myéloïde chronique, c'est le chromosome 22 qui est atteint dans la translocation (9,22), pour constituer le chromosome Philadelphie. Les chromosomes associés à une hémopathie avec contingent éosinophile (en particulier de type LAM 4 éosinophile) sont le chromosome 16 mais également parfois le chromosome 12. Les éosinophiles présentent alors des anomalies morphologiques ce qui n'est pas le cas dans cette observation.

\* La deuxième observation (cas n° 29) est une hyperéosinophilie cyclique, mais toujours supérieure à  $1\ 500\ \text{PNE}/\text{mm}^3$  associée à des manifestations d'angioedème (tous les 25 jours) évoluant depuis plus de 15 ans, sans étiologie.

Le diagnostic de SHE pourrait donc être porté, mais le caractère périodique très net de la symptomatologie clinique, parallèlement à l'hyperéosinophilie, jamais décrit dans le SHE, nous font rapprocher cette observation des 4 cas de GLEICH (45) et de l'observation de WOLF (132) :

Les manifestations sont stéréotypées : une sensation de malaise associée à une hyperthermie précède l'apparition d'œdème de la face, du tronc et des extrémités avec une prise de poids de 10 à 20 p. cent et une urticaire. L'hyperéosinophilie préexistante se

majoritaire de façon concomitante (60 à 75 p. cent de 20 à 60 000 leucocytes) à la crise qui dure 7 à 10 jours et cède spontanément ou sous corticothérapie.

La biopsie cutanée retrouve un épiderme normal, un oedème du derme avec infiltrat diffus inflammatoire périvasculaire associant lymphocytes, PNN, PNE et histiocytes dans le derme papillaire. Le phénotype lymphocytaire est de type helper DR<sup>+</sup>. Les PNE infiltrant le derme sont vacuolisés et dégranulés ; on retrouve en immunofluorescence des dépôts intracellulaires et extra-cellulaires de MBP.

L'élévation des IgE totales est inconstante contrairement à l'augmentation des IgM toujours présente (cette anomalie n'a pas été recherchée chez notre patient), l'étude de l'inhibiteur de la C<sub>1</sub> estérase est normale.

D'autres cas sont proches de ces observations dont ils partagent le caractère cyclique ; les manifestations cliniques sont cependant différentes, constituées par une atteinte musculaire avec myosite de la ceinture scapulaire et des muscles paravertébraux (119).

Ce syndrome se différencie du SHE par, outre l'évolution cyclique, son excellent pronostic, sans atteinte organique, pour des observations ayant des reculs de plus de dix ans.

Sur le plan physiopathologique, l'activation des lymphocytes T de type helper, augmentés dans le sang périphérique (132), qui sécrèteraient des lymphokines telles que l'IL<sub>2</sub> ou des interleukines stimulant l'éosinopoïèse, serait à l'origine de l'élévation des PNE. Mais ceci n'est pas suffisant pour expliquer le caractère cyclique de l'hyperéosinophilie. On sait cependant qu'il existe un rétrocontrôle négatif de la granulopoïèse : des fluctuations spontanées des leucocytes sont observées dans certaines leucémies myéloïdes chroniques, des variations identiques des éosinophiles ont été décrites au cours des leucémies à éosinophiles (1) ; ceci fait intervenir des mécanismes de contrôle liés aux cellules mononuclées, en particulier les monocytes ; l'altération de ces mécanismes est également à l'origine des neutropénies cycliques.

Les cellules mononuclées du patient sont capables, in vitro, de provoquer une forte stimulation et différenciation éosinophile des cellules médullaires d'un sujet témoin. Le nombre de précurseur est normal. Ce sont deux arguments en faveur d'une pathologie du contrôle de l'éosinopoïèse par les cellules mononucléées (monocytes et/ou lymphocytes).

CHAPITRE V

INTERET DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES  
ET CONDUITE A TENIR DEVANT UNE HYPEREOSINOPHILIE

Le petit nombre de séries dans la littérature, leur hétérogénéité et le faible nombre de malades dans notre série ne permettent pas d'étudier la rentabilité des examens complémentaires dans le bilan d'une hyperéosinophilie. Il est cependant possible de souligner l'intérêt de certains d'entre eux et de tenter, dans un deuxième temps, de dégager une stratégie d'exploration.

## **I - INTERET DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES**

### **1 - Le bilan parasitaire**

La nette prédominance des étiologies parasitaires doit rendre systématique la recherche d'une parasitose.

Avant d'éliminer cette étiologie, les examens, en particulier les examens des selles, devront être répétés dans le temps, y compris lors de la normalisation de la NFS. En effet, l'hyperéosinophilie est présente lors de la phase de migration tissulaire des larves mais peut disparaître lorsque les parasites adultes ou les oeufs sont présents dans les selles. Les sérodiagnostics sont positifs de façon précoce ; les sérodiagnostics de distomatose, d'ascaridiose et d'hydatidose ont été réalisés de façon systématique.

### **2 - Le dosage des IgE totales**

L'élévation des IgE n'est pas spécifique d'une étiologie puisqu'elle peut être retrouvée, en particulier, dans les parasitoses, les allergies médicamenteuses et les angéites nécrosantes.

Le dosage des IgE totales peut constituer un élément biologique de surveillance, en particulier au cours du traitement des larva migrans viscérales.

### **3 - Le bilan immunologique**

Il n'a jamais été contributif pour le diagnostic dans notre série, mais aucune collagénose n'a été retrouvée.

### **4 - Le bilan hématologique**

L'étude des PAL (n = 13) n'a jamais mis en évidence d'anomalie significative. L'élévation de la vitamine B<sub>12</sub> (3/18) n'est pas spécifique d'un syndrome myéloprolifératif puisque, outre un SHE, elle est retrouvée dans une larva migrans viscérale et une éosinophilie cyclique. Le myélogramme (n = 18) n'a jamais montré d'anomalie morphologique ni de trouble de la maturation des éosinophiles ou d'une autre lignée.

La biopsie ostéomédullaire (n = 6) a permis une fois de retrouver un nodule lymphoïde en l'absence d'autre localisation lymphomateuse. Un caryotype n'a été effectué que deux fois et a permis dans un cas de retrouver une anomalie originale ; cet examen devrait être réalisé plus largement.

### **5 - La radiographie pulmonaire**

Elle a été réalisée 38 fois ; elle permet de rechercher des infiltrats non systématisés (parasitose, médicaments, vascularites...), des images évocatrices de fibrose, de néoplasies, des adénopathies médiastinales ; un épanchement pleural (cas n° 22) a

également été retrouvé dans notre série et a contribué au diagnostic (biopsie pleurale)..

### **6 - Le bilan paranéoplasique**

Il a comporté une fibroscopie oesogastroduodénale (n = 15), une colonoscopie (n = 12), une échographie abdominale (n = 25) ou un scanner (n = 13).

L'hyperéosinophilie accompagne des néoplasies évoluées avec des métastases ganglionnaires et/ou hépatiques dans 83 p. cent des cas (87). L'absence de néoplasie dans notre série s'explique probablement par un biais de sélection.

Dans les 4 observations (cas n° 33, 34, 35, 38) où l'hyperéosinophilie persiste en l'absence d'étiologie, le bilan paranéoplasique est normal dans 3 cas ; dans l'observation n° 38, hormis l'échographie abdominale, l'exploration digestive n'a pas été effectuée du fait du jeune âge de la patiente.

### **7 - Les autres examens**

Les biopsies neuromusculaires (n = 3), cutanées (n = 3), de l'artère temporale (n = 1) et rénale (n = 1), une artériographie n'ont jamais été réalisées à l'aveugle, mais uniquement dans un contexte clinique très évocateur. Une lymphographie a été effectuée dans un cas, devant la forte suspicion de lymphome du fait de l'association d'une hémolyse auto-immune et d'une hyperéosinophilie, elle n'a pas permis de diagnostic de certitude.

## II - STRATEGIE D'EXPLORATION

Le but est double :

- établir un diagnostic étiologique
- préciser devant une hyperéosinophilie prolongée le risque ou l'existence d'atteinte viscérale.

### I - Recherche d'une étiologie

Elle s'appuie sur un interrogatoire et un examen clinique minutieux.

a) L'interrogatoire devra préciser :

- les antécédents allergiques cutanés ou respiratoires personnels ou familiaux
- l'existence d'un voyage en région tropicale ou en zone endémique
- les habitudes alimentaires, la notion de contact étroit avec des animaux (chiens, chats)
- la profession du sujet et les éventuels produits toxiques manipulés
- les prises médicamenteuses récentes ou anciennes.

b) L'examen clinique recherchera :

- des signes orientant vers une pathologie allergique (atteinte cutanée, bronchospasme, polypose nasale...) ; les manifestations cutanées ou pulmonaires sont également évocatrices d'une parasitose, de même que les troubles digestifs, des myalgies

- une altération de l'état général sévère, fréquente dans les vascularites systémiques ou les néoplasies évoluées

- une hépatomégalie fébrile (distomatose) ; des adénopathies, une splénomégalie...

c) Certains examens complémentaires devront être systématiques :

- établir la courbe de l'éosinophilie dans le temps permet de suspecter une parasitose lorsqu'elle est typique, en coup d'archer. Il est ainsi possible de déterminer le moment à partir duquel le parasite adulte devra être recherché dans les selles ;

- un syndrome inflammatoire est parfois présent au cours d'une larva migrans viscérale, une maladie systémique, une lymphopathie ou une néoplasie évoluée ;

- un bilan biologique complet (bilan hépatique, bilan rénal) est utile ;

- des examens parasitologiques des selles, répétés dans le temps ;

- les sérologies parasitaires, en l'absence de séjour à l'étranger, comporteront la recherche d'une distomatose, d'une ascaridiose, d'une hydatidose. En cas de voyage en région tropicale, les sérologies et les recherches de parasites dans le sang, les urines et/ou les selles seront orientées par la connaissance des régions d'endémie parasitaire ;

- le dosage des IgE totales ; la recherche d'IgE spécifiques contre les allergènes les plus courants, mais également contre l'Ascaris, semble plus sensible ;

- la radiographie pulmonaire;
- le scanner abdominal et/ou une échographie doivent être également réalisés.

d) D'autres explorations seront réalisées en deuxième intention ou discutées cas par cas :

- le bilan immunologique semble moins utile au diagnostic en l'absence de signe clinique de collagénose;
- la recherche d'une néoplasie (bilan digestif, gynécologique en particulier) ;
- la réalisation d'une biopsie ostéomédullaire et d'un myélogramme, d'un caryotype et des PAL trouvent ici leur place
- les autres examens constituent des cas particuliers : biopsie neuromusculaire, biopsie musculaire, artériographie...

En l'absence d'étiologie évidente, une surveillance du patient est nécessaire avec répétition des examens complémentaires, en particulier à la recherche d'une parasitose.

## **2 - Recherche d'atteintes viscérales**

Elle est nécessaire face à toute hyperéosinophilie prolongée (plus de 6 mois), quelle que soit sa cause. Il semble utile de la répéter tous les 3 à 6 mois.

Elle comporte :

- Une échographie cardiaque systématique, c'est l'examen permettant de détecter une atteinte cardiaque le plus précocement. L'électrocardiogramme est utile.

- Une radiographie pulmonaire et des explorations fonctionnelles respiratoires.

- Un électromyogramme.

### **3 - Définition du pronostic**

Dans les hyperéosinophilies essentielles : le dosage de la vitamine B12, l'étude des phosphatases alcalines leucocytaires, le myélogramme, la biopsie ostéomédullaire et le caryotype sont utiles. Ils permettent non seulement d'établir un score hématologique et de fixer un pronostic, mais également de choisir une thérapeutique adaptée (38).

L'exploration in vitro des éosinophiles permet de mieux connaître leur cytotoxicité éventuelle.

### **III - CONDUITE A TENIR SUR LE PLAN THERAPEUTIQUE DANS LE SHE**

Au vue des données de la littérature (12, 38, 108), on peut proposer la démarche suivante :

- L'existence d'une atteinte viscérale autre que cutanée est une indication thérapeutique.

- L'élévation des IgE totales, l'absence de myélémie, de blastose médullaire, d'anomalie cytogénétique ou de myélofibrose

laissent supposer une corticosensibilité ; la corticothérapie est débutée à 0,5 - 1 mg/kg/j.

- Au contraire, l'existence d'une basophilie, d'une myélémie, d'une élévation de la vitamine B12 et d'anomalies des phosphatases alcalines leucocytaires, d'anomalies médullaires (fibrose, excès de cellules immatures) et cytogénétiques, de même que la présence, sur le plan clinique, d'une splénomégalie sont en faveur d'une corticorésistance et donc autant d'argument pour débiter d'emblée un traitement cytotoxique (hydroxyurée).

Cette attitude est cependant discutable ; certains auteurs préconisent en cas d'atteinte viscérale une corticothérapie d'emblée, quelque soit les anomalies observées.

Ce n'est qu'en cas d'efficacité incomplète ou nulle, que l'hydroxyurée est proposée (12).

L'étude in vitro des PNE avec la recherche d'une hypodensité et surtout d'une éosinotoxicité et la mise en évidence de récepteurs aux glucocorticoïdes peut constituer des arguments en faveur :

- d'un traitement, malgré l'absence d'atteinte viscérale, si les PNE sont cytotoxiques,
- d'une cortico-sensibilité.

Le nombre de cas étudiés et le recul sont cependant actuellement insuffisants.

CONCLUSION

A partir de la littérature et de l'étude rétrospective de 38 observations, on peut soulever plusieurs problèmes posés au cours des hyperéosinophilies :

**- étiologiques :**

Les causes des hyperéosinophilies sont nettement dominées par les infections parasitaires (31,57 p. cent) et les allergies médicamenteuses (15,78 p. cent).

Le diagnostic, la plupart du temps, est rapidement porté devant la positivité des examens complémentaires ou lorsque la clinique est suffisamment évocatrice d'une pathologie rapidement confirmée par les explorations, telle qu'une vascularite ou une lymphopathie. Cependant, dans un nombre de cas non négligeable (28,97 p. cent), aucune cause ne peut être retrouvée. C'est alors que la répétition des examens, parfois simples comme la recherche des parasites, ou la surveillance soigneuse de ces patients sont indispensables.

En l'absence d'étiologie et après un recul suffisant, le diagnostic de syndrome hyperéosinophilique essentiel peut alors être envisagé, mais c'est un cadre nosologique hétérogène et on sait qu'une hyperéosinophilie peut précéder de plusieurs mois ou années une pathologie telle qu'un lymphome. Là encore le suivi régulier des patients est précieux.

**- pronostiques :**

De nombreux travaux fondamentaux ont permis de mieux connaître non seulement les mécanismes de l'éosinopoïèse mais également les fonctions des polynucléaires éosinophiles et leur

cytotoxicité. Au cours d'une hyperéosinophilie importante et prolongée, quelle que soit la cause, l'appréciation d'une atteinte viscérale doit être régulièrement effectuée, en particulier cardiaque, car c'est un facteur majeur de morbidité.

Plus récemment, l'étude *in vitro* du phénotype des PNE et de l'éosinotoxicité peut amener une décision thérapeutique en l'absence d'atteinte viscérale patente. Cette attitude est cependant encore discutable du fait du petit nombre d'études et de l'absence d'un recul suffisant.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - ADROUNY A., SERAYDARIAN A., LEVINE A.M., HUNGERFORD G.F.,  
CARMEL R.  
Cyclic eosinophilic leukocytosis in eosinophilic leukemia with  
observation on transcobalamin I and eosinophils.  
Cancer, 1984, 54 : 1374-1378
  
- 2 - ARCHIMBAUD E., GUYOTAT D., GUILLAUME C., GODARD J., FIERE D.  
Hypereosinophilic syndrome with multiple organ dysfunction  
treated by allogenic bone marrow transplantation.  
Am. J. Hematol., 1988, 27 : 302-303
  
- 3 - ARTHUR D.C., BLOOMFIELD C.D.  
partial deletion of the long arm of chromosome 16 and bone  
marrow eosinophilia in acute non lymphocytic leukemia : a new  
association.  
Blood, 1983, 61 : 994-998
  
- 4 - BAETZ A., DOA C.  
Diagnostic d'une éosinophilie sanguine.  
Encyl. Med. Chir., Paris, C.P. Hématologie. Infections, 2165,  
4-7-12
  
- 5 - BALDUCCI L., CHAPMAN S.W., LITTLE D.D., HARDY C.  
Paraneoplastic eosinophilia. Report of a case with in vitro  
studies of hemopoiesis.  
Cancer, 1989, 64 : 2250-2253
  
- 6 - BARTHELEMY H.  
Pemphigoïde bulleuse.  
Sem. Hop. Paris, 1986, 62 : 1281-1292
  
- 7 - BEESON P.B.  
Cancer and eosinophilia.  
N. Engl. J. Med., 1983, 319 : 792

- 8 - BEGAUD B., EVREUX J.C., JOUGLARD J., LAGIER G.  
Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments.  
Actualisation de la méthode utilisée en France.  
Thérapie, 1985, 40 : 111-118
  
- 9 - BELONGIA E.A., HEDBERG C.W., GLEICH G.J., WHITE K.E.,  
MAYENO A.N., LOEGERING D.A., DUNNETTE S.L., PIRIE P.L.,  
MAC DONALD K.L., OSTERHOLM M.T.  
An investigation of the cause of the eosinophilia-myalgia  
syndrome associated with tryptophan use.  
N. Engl. J. Med., 1990, 323 : 327-365
  
- 10 - BEN ROMDHANE K., SFAR Z., JAAFOURA M.H., BEN ROMDHANE N.,  
MARRAKCHI R., KAMMOUN M.R., BEN AYED M.  
Hyperplasie angiolymphoïde avec hyperéosinophilie. A propos  
d'une observation avec étude immunohistochimique et ultra-  
structurale.  
Arch. Anat. Cytol. Path., 1988, 36 : 79-84
  
- 11 - BERNARD Ph., DACHARY D., REIFFERS J., MARIT G., WEN Z.,  
JONVEAUX P., DAVID B., LACOMBE F., BROUSTET A.  
Acute nonlymphocytic leukemia with marrow eosinophilia and  
chromosome 16 abnormality : a report of 18 cases.  
Leukemia, 1989, 3 : 740-745
  
- 12 - BLETRY O.  
De l'hyperéosinophilie au syndrome hyperéosinophilique.  
Rev. Fr. Allergol., 1990, 30 : 87-90
  
- 13 - BLETRY O., SCHEUBLE C., CEREZE P., MASQUET C., PRIOLLET P.,  
BALAFRE J.M., GODEAU P.  
Manifestations cardiaques du syndrome hyperéosinophilique.  
Intérêt de l'échographie bidimensionnelle (12 observations).  
Arch. Mal. Coeur., 1984, 6 : 633-641

- 14 - BONVALET D., CARON C., LEVET R., MOUSSET S., CIVATTE J.  
Le syndrome de WELLS ou cellulite à éosinophiles. A propos de 2 cas - Revue de la littérature.  
Ann. Dermatol. Venereol., 1983, 110 : 899-907
- 15 - BORGFELDT C., HANSEN B., MANTHORPE R.  
The hypereosinophilic syndrome : report of a case with successful medical treatment following cardiac biopsy.  
Scand. J. Rheumatol., 1988, 17 : 51-54
- 16 - BROCHIER B., MAGNAVAL J.F., CARRIERE G., DUBLY E.  
Les IgE spécifiques dans les syndromes de larva migrans viscérales.  
Bull. Soc. Fr. Parasitol., 1984, 3 : 97-100
- 17 - BROUSTET A., BERNARD Ph., DACHARY D., DAVID B., MARIT G., LACOMBE F., ISSANCHOU A.M., REIFFERS J.  
Acute eosinophilic leukemia with a translocation (10p+ ; 11q-).  
Cancer Genet. Cytogenet., 1986, 21 : 327-333
- 18 - BUTTERWORTH A.E., DAVID J.R.  
Eosinophil function.  
N. Engl. J. Med., 1981, 304 : 154-156
- 19 - CABROL C.  
Chromosomal anomaly in eosinophilic leukemia.  
N. Engl. J. Med., 1979, 301 : 439
- 20 - CAP J., MIKULECKY M.  
Cyclic neutropenia in a family with evidence of monocytes, lymphocytes, plasmocytes, eosinophiles and basophiles cycling.  
Eur. J. Haematol., 1989, 43 : 188-189
- 21 - CAPRON M., GRUART V., PRIN L., TONNEL A.B.  
L'éosinophile : récepteurs et médiateurs.  
Rev. Fr. Allergol., 1990, 30 : 71-75

- 22 - CHABASSE D., SABBAH A., DROUET M., HOCQUET P.  
L'éosinophile dans les affections atopiques.  
Ouest Medical, 1980, 33 : 1287-1291
- 23 - CHUSID M.J., DALE D.C., WEST B.C., WOLFF S.M.,  
The hypereosinophilic syndrome : analysis of fourteen cases  
with review of the literature.  
Medicine, 1975, 54 : 1-27
- 24 - CLUTTERBUCK E.J., HIRST E.M.A., SANDERSON C.J.  
Human interleukin 5 regulates the production of eosinophils in  
human bone marrow cultures : comparison and interaction with  
IL1, IL3, IL6 and GM-CSF.  
Blood, 1989, 73 : 1504-1512
- 25 - CZARNETZKI B.M.  
Les polynucléaires éosinophiles.  
Ann. Dermatol. Venereol., 1987, 114 : 1147-1156
- 26 - DA SILVA M.A.P., HEEREMA N., SCHWENK G.R., HOFFMAN Jr.,  
HOFFMAN R.  
Evidence for the clonal nature of hypereosinophilic syndrome.  
Cancer Genet. Cytogenet., 1988, 32 : 109-115
- 27 - DEARBORN E., WALD J.A., DOBOZIN B.S., KIRKPATRICK C.H.  
Troleandomycin and methylprednisolone for treatment of the  
hypereosinophilic syndrome.  
N. Engl. J. Med., 1987, 317 : 573-574
- 28 - DELMER A., AUDOIN J., RIO B., CAULET S., DIEBOLD J., ZITTOUN R.  
Peripheral T cell lymphoma presenting as hypereosinophilia with  
vasculitis.  
Am. J. Med., 1988, 84 : 565-566

- 29 - DENBURG J.A., TELIZYN S., MESSNER H., JAMAR B.L.N.,  
ACKERMAN S.J., GLEICH G.J., BIENENSTOCK J.  
Heterogeneity of human peripheral blood eosinophil-type  
colonies : evidence for a common basophil-eosinophil  
progenitor.  
Blood, 1985, 66 : 312-318
- 30 - DUCOLONE A., VANDEVENNE A., RINGWALD P., BURGHARD G.  
Poumon éosinophile d'origine médicamenteuse.  
Sem. Hop. Paris, 1986, 62 : 1107-1110
- 31 - DVORAK A.M., LETOURNEAU L., LOGIN G.R., WELLER P.F.,  
ACKERMAN S.J.  
Ultrastructural localization of Charcot-Leyden crystal protein  
(lysophospholipase) to a distinct crystalloid-free granule  
population in nature human eosinophils.  
Blood, 1988, 72 : 150-158
- 32 - EHRHARD T., KERNBAUM S.  
Toxocara canis et toxocarose humaine.  
Bull. Inst. Pasteur, 1979, 77 : 225-287
- 33 - EIDSON M., PHILEN R.M., MACK SEWELL C., VOORHEES R.,  
KILBOURNE E.M.  
L-tryptophan and eosinophilia-malgia syndrome in New Mexico.  
Lancet, 1990, 335 : 645-648
- 34 - ENOKIHARA H., FURUSAWA S., NAKAKUBO H., KAJITNI H.,  
NAGASHIMA S., SAITO K., SHISHIDO H., HITOSHI Y., TAKATSU K.,  
NOMA T., SHIMIZU A., HONJO T.  
T cells from eosinophilic patients produce interleukin 5 with  
interleukin 2 stimulation.  
Blood, 1989, 73 : 109-1813
- 35 - ENRIGHT T., CHUA S., LIM D.T.  
Pulmonary eosinophilic syndrome.  
Ann. Allergy., 1989, 62 : 277-283

- 36 - FAUCI A.S., HARLEY J.B., ROBERTS W.C., FERRANS V.J.,  
GRALNICK H.R., BJORNSON B.H.  
The idiopathic hypereosinophilic syndrome : clinical,  
pathophysiologic, and therapeutic considerations.  
Ann. Intern. Med., 1982, 97 : 78-92
- 37 - FISHEL R.S., FARNEN J.P., HANSON C.A., SILVER S.M.,  
EMERSON S.G.  
Acute lymphoblastic leukemia with eosinophilia.  
Medicine, 1990, 69 : 232-243
- 38 - FLAUM M.A., SCHOOLEY R.T., FAUCI S.A.L., GRALNICK H.R.  
A clinicopathologic correlation of the idiopathic hyper-  
eosinophilic syndrome : hematologic manifestations.  
Blood, 1981, 58 : 1012-1020
- 39 - FREUNDLICH B., WERTH V.P., ROOK A.H., O'COONOR C.R.,  
SCHUMACHER H.R., LEYDEN J.J., STOLLEY P.D.  
L-tryptophan ingestion associated with eosinophilic fasciitis  
but not progressive systemic sclerosis.  
Ann. Intern. Med., 1990, 112 : 758-762
- 40 - FUKUDA T., GLEICH G.J.  
Heterogeneity of human eosinophils.  
J. Allergy. Clin. Immunol., 1989, 83 : 369-373
- 41 - GENTILINI M., DUFLO B.  
Médecine tropicale.  
Flammarion Medecine Sciences, Paris, 1982
- 42 - GLEICH G.J.  
The functions of eosinophils.  
Ann. Inst. Pasteur Immunol.. 1986, 137D : 136-141
- 43 - GLEICH J., ADOLPHSON R.  
The eosinophilic leucocyte : structure and function.  
Adv. Immunol., 1986, 39 : 177-253

- 44 - GLEICH G.J., LOEGERING D.A.  
immunobiology of eosinophils.  
Ann. Rev. Immunol., 1984, 2 : 429-459
- 45 - GLEICH G.J., SCHROETER A.L., MARCOUX J.P., SACHS M.I.,  
O'CONNELL E.J., KOHLER P.F.  
Episodic angioedema associated with eosinophilia.  
N. Engl. J. Med., 1984, 310 : 1621-6
- 46 - GLICKMAN L.T., GRIEVE R.B., LAURIA S.S., JONES D.L.  
Serodiagnostic of ocular toxocariasis : a comparison of two  
antigens.  
J. Clin. Pathol., 1985, 38 : 103-107
- 46 bis - GLICKMAN L.T., SCHANTZ P., CYPRESS R.  
Evaluation of serodiagnostic test for Larva migrans visceral.  
Am. J. Trop. Med. Hyg., 1978, 27 : 492-498
- 47 - GODEAU P., LEMAITRE M.O., WECHSLER B., GUILLEVIN L., HERSON S.  
Association maladie de HORTON et périartérite noueuse. A propos  
de trois cas.  
Sem. Hop. Paris, 1984, 60 : 30-34
- 48 - GOH K.O., HO F.S.C., TSO S.C., MA J.  
Is hypereosinophilic syndrome a malignant disease ?  
Cancer, 1985, 55 : 2395-2399
- 49 - GUILLEVIN L.  
Périartérite noueuse et angéite granulomateuse de CHURG et  
STRAUSS : une même entité ?  
Ann. Med. Interne, 1986, 137 : 297-298
- 50 - GUILLEVIN L.  
Périartérite noueuse liée au virus de l'hépatite B.  
Rev. Prat. (Paris), 1989, 39 : 2041-46

- 51 - GUILLEVIN L., FECHNER J., GODEAU P., BLETRY O., WECHSLER B.,  
HERREMAN G., HERSON S.  
Periartérite noueuse : étude clinique et thérapeutique de 126  
malades étudiés en 23 ans.  
Ann. Med. Interne, 1985, 136 : 6-12
- 52 - HENDERSON W.R., HARLEY J.B., FAUCI A.S.  
Arachidonic acid metabolism in normal and hypereosinophilic  
syndrome human eosinophils : generation of leukotrienes B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>,  
D<sub>4</sub> and 15 lipoxygenase products.  
Immunology, 1984, 51 : 679-686
- 53 - HERTZMANN P.A., BLEVINS W.L., MAYER J., GREENFIELD B., TING M.,  
GLEICH G.J.  
Association of the eosinophilia-myalgia syndrome with the  
ingestion of tryptophan.  
N. Engl. J. Med., 1990, 322 : 869-873
- 54 - HIRIKAWA Y., KOYANIKI S., MATSUMOTO T., TAKESHITA A.,  
NAKAMURA M.  
A case of variant angina associated with eosinophilia.  
Am. J. Med., 1989, 87 : 472-474
- 55 - HIRATA J., KOGA T., NISHIMURA J., IBAYASHI H.  
Pancreatic carcinoma associated with marked eosinophilia : a  
case report.  
Eur. J. Haematol., 1987, 39 : 462-466
- 56 - IMBERT P., TOUZE J.E., PRIGENT D., MARTET G., PARZY D.,  
AUBRY P.  
Diagnostic d'une hyperéosinophilie sanguine au retour des  
tropiques.  
Bull. Soc. Path. Ex., 1988, 81 : 283-85

- 57 - IWASAKI K., TORISU M., FUJIMURA T.  
Malignant tumor and eosinophils : prognostic significance in gastric cancer.  
Cancer, 1986, 58 : 1321-1327
- 58 - JEDERLINIC P.J., SICILIAN L., GAENSLER E.A.  
Chronic eosinophilic pneumonia : a report of 19 cases and a review of the literature.  
Medicine, 1988, 67 : 154-162
- 59 - KAHN M.F., PELTIER A.P.,  
Maladies systémiques.  
2nd. Edition, Flammarion Medecine Sciences, Paris, 1985
- 60 - KAZMIEROWSKI J.A., CHUSID M.J., PARILLO J.E., FAUCI A.S., WOLFF S.M.  
Dermatologic manifestations of the hypereosinophilic syndrome.  
Arch. Dermatol., 1978, 114 : 531-535
- 61 - KEENE P., MENDELOW B., PINTO M.R., BEZWODA W., MAC DOUGALL L., FALKSON G., RUFF P., BERNSTEIN  
Abnormalities of chromosome 12p13 and malignant proliferation of eosinophils : a non random association.  
Br. J. Haematol., 1987, 67 : 25-31
- 62 - LAMMAS D.A., MITCHELL L.A., WAKELIN D.  
Genetic control of eosinophilia. Analysis of production and response to eosinophil-differentiating factor in strains of mice infected with trichinella spiralis.  
Clin. Exp. Immunol., 1989, 71 : 137-143
- 63 - LANFRANCHI J., MEYRIER A., SACHS R.N., GUILLEVIN L.  
Syndrome d'hyperéosinophilie sanguine avec atteinte cardiaque et glomérulopathie extra-membraneuse.  
Ann. Med. Interne, 1986, 137 : 133-137

- 64 - LANHAM J.G., ELKON K.B., PUSEY C.D., HUGUES G.R.  
Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia : a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome.  
Medicine, 1984, 63 : 65-81
- 65 - LAUFER P., CHRYSANTHOPOULOS C., LAUFER R., HAUSE L.L.  
The determination of the eosinophil count : comparison of two techniques.  
J. Allergy Clin. Immunol., 1987, 79 : 438-41
- 66 - LEBEAU M.M., LARSON R.A., BITTER M.A., VARDINAN J.W.,  
GOLOMB H.M., ROWLEY J.D.  
Association of an inversion of chromosome 16 with abnormal marrow eosinophils in acute myelomonocytic leukemia : a unique cytogenetic, clinicopathological association.  
N. Engl. J. Med., 1983, 309 : 630-636
- 67 - LEDERLIN P., MOREL O., WITZ F., DELGENDRE A., GUERCI A.  
Hyperéosinophilie pseudoleucémique accompagnant un hémangio-endothéliome malin métastatique du coeur.  
Rev. Med. Interne, 1989, X : 280-281
- 68 - LEFEBVRE C., BLETRY O., DEGOULET P., GUILLEVIN L.,  
BENTATA-PESSAYRE M., LE THI HUONG D.U., GODEAU P.  
Facteurs pronostiques du syndrome hyperéosinophilique. Etude de 40 observations.  
Ann. Med. Interne, 1989, 140 : 253-257
- 69 - LELONG M., WATTRE P., VAUDOUR G., BRAS C., BOUVIER C.,  
DRAIN J.P.  
Quels problèmes posent actuellement les toxocaroses de l'enfant ?  
Allerg. Immunol., 1986, 18 : 23-26
- 70 - LIESVELD J.L., ABDODD C.N., SLOVICK F.T., ROWE J.M.,  
BRENNAN J.K.  
Effect of hydrocortisone and interleukins 1 and 2 on eosinophil progenitors in hypereosinophilic states.  
Intern. J. Cell Cloning, 1988, 6 : 404-416

- 71 - LOPEZ A.F., SANDERSON C.J., GAMBLE J.R., CAMPBELL H.D.,  
YOUNG I.G., VADAS M.A.  
Recombinant human interleukin 5 is a selective activator of  
human eosinophil function.  
J. Exp. Med., 1988, 167 : 219-224
- 72 - MADDOX D.E.  
Eosinophils ; assays and interpretation.  
Clin. Rev. Allergy, 1988, 6 : 163-90
- 73 - MAGNAVAL J.F.  
Eléments nouveaux dans la sémiologie des larva migrans  
viscérales.  
Presse Med., 1987, 16 : 151-154
- 74 - MAGNAVAL J.F., ALVINERIE M., HOUIN G.  
Etude des concentrations sériques médicamenteuses au cours du  
traitement des larva migrans viscérales par le mébendazole.  
Médecine et Maladies Infectieuses, 1989, 19 : 121-124
- 75 - MAGNAVAL J.F., CHARLET J.P.  
Efficacité comparée du thiabendazole et du mebendazole dans le  
traitement de la toxocarose.  
Thérapie, 1987, 42 : 541-544
- 76 - MAGNAVAL J.F., MARCHESSEAU P., LARROUY G.  
Les syndromes de larva migrans viscérale ascaridienne dans la  
région Midi-Pyrénées à propos de 48 observations.  
Bull. Soc. Path. Ex., 1983, 76 : 63-75
- 77 - MAISONNEUVE H., PARDON S., MAURY A., PIENS M.A., GARIN J.P.  
Diagnostic des hyperéosinophilies isolées en parasitologie (378  
cas).  
Bull. Soc. Pat. Ex., 1982, 75 : 547-553

- 78 - MARCY T.W.  
Eosinophilia in patients presenting with pulmonary infiltrates and fever.  
Semin. Respir. Infect., 1988, 3 : 247-257
- 79 - MARSHALL G.M., WHITE L.  
Effective therapy for a severe case of the idiopathic hyper-eosinophilic syndrome.  
Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol., 1989, 11 : 178-183
- 80 - MARTIN R.W., DUFFY J., ENGEL A.G., LIE J.T., BOWLES C.A., MOYER T.P., GLEICH G.J.  
The clinical spectrum of the eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan ingestion : clinical features in 20 patients and aspects of pathophysiology.  
Ann. Intern. Med., 1990, 113 : 134-134
- 81 - MARTIN-SANTOS J.M., MULERO J., ANDREU J.L., DEVILLA L.F., BERNALDO DE QUIROS L., NOGUERA E.  
Arthritis in idiopathic hypereosinophilic syndrome.  
Arthritis Rheum., 1988, 31 : 120-125
- 82 - MATSUURA Y., SATO N., KIMURA F., SHIMOMURA S., YAMAMOTO K., ENOMOTO Y., TAKATANI O.  
An increase in basophils in a case of acute myelomonocyte leukemia associated with marrow eosinophilia and inversion of chromosome 16.  
Eur. J. Haematol., 1987, 39 : 457-461
- 83 - MECUCCI C., NOENS L., AVENTINI A., TESTONI N., VAN DER BERGHE H.  
Philadelphia-positive acute myelomonocytic leukemia with inversion of chromosome 16 and eosinobasophils.  
Am. J. Hematol., 1988, 27 : 69-71

- 84 - MOORE P.M., HARLEY J.B., FAUCI S.A.  
Neurologic dysfunction in the idiopathic hypereosinophilic syndrome.  
Ann. Intern. Med., 1985, 102 : 109-114
- 85 - NEWINGER G., FOURNIER E., GUISELIN M., WATRIGANT Y.,  
TONNEL A.B., VOISIN C.  
L'angéite granulomateuse allergique de Churg et Strauss.  
Sem. Hop. Paris, 1986, 62 : 1182-1187
- 85 bis - NIEL G., PINON G.M., COUTURE J., ROSIN G., GENTILINI M.  
Aspects immunologiques de syndromes hyperéosinophiliques évoquant une "larva migrans" viscérale.  
Bull. Soc. Pathol. Exot., 1973, 1 : 324-332
- 86 - NOIROT C., LEYNADIER F., LUCE H., ABUAF N., BERNARD Ph. F.,  
DRY J.  
Hyperéosinophilie au cours des cancers et des cirrhoses : intérêt du compte absolu des éosinophiles.  
Sem. Hop. Paris, 1982, 58 : 133-137
- 87 - OLIVIER J.M., BACQ Y., GRUEL Y., CONSTANS T.  
Eosinophilie sanguine et tumorale associée aux cancers non hématopoïétiques.  
Ann. Med. Interne, 1987, 138 : 641-644
- 88 - OLMER J., GABRIEL B.  
Grandes éosinophilies non parasitaires.  
Rev. Med. Toulouse, 1968, IV : 133-139
- 89 - O'SHEA J.J., JAFFE E.S., LANE H.C., Mac DERMOTT R.P.,  
FAUCI A.S.  
Peripheral T cell lymphoma presenting as hypereosinophilia with vasculitis. Clinical, pathologic and immunologic features.  
Am. J. Med., 1987, 82 : 539-545

- 90 - OWEN W.F., ROTHENBERG M.E., PETERSEN J., WELLER P.F., SILBERSTEIN D., SHEFFER A.L., STEVENS R.L., SOBERMAN R.J., AUSTEN K.F.  
Interleukin 5 and phenotypically altered eosinophils in the blood of patients with idiopathic eosinophilic syndrome.  
J. Exp. Med., 1989, 170 : 343-348
- 91 - OWEN W.F., SOBERMAN R.J., YOSHIMOTO T., SHEFFER A.L., LEWIS R.A., AUSTEN K.F.  
Synthesis and release of leukotriene C4 by human eosinophils.  
J. Immunol., 1987, 138 : 532-538
- 92 - PARILLO J.E., FAUCI A.S., WOLFF S.M.  
Therapy of the hypereosinophilic syndrome.  
Ann. Intern. Med., 1978, 89 : 167-172
- 93 - PETERS M.S., GLEICH G.J., DUNNETTE S.L., FUKUDA T.  
Ultrastructural study of eosinophils from patients with the hypereosinophilic syndrome : a morphological basis of hypodense eosinophils.  
Blood, 1988, 71 : 780-785
- 94 - PETERSON A.P., ALTMAN L.C., HILL J.S., GOSNEY K., KADIN M.E.  
Glucocorticoid receptors in normal human eosinophils : comparison with neutrophils.  
J. Allergy Clin. Immunol., 1981, 68 : 212-217
- 95 - PINCUS S.H., SCHOOLEY W.R., DINAPOLI A.M., BRODER S.  
Metabolic heterogeneity of eosinophils from normal and hyper-eosinophilic patients.  
Blood, 1981, 58 : 1175-1181
- 96 - PRESENTEY B., JERUSHALMY Z., MINTZ V.  
Eosinophilic leukemia : morphological, cytochemical and electron microscopic studies.  
J. Clin. Pathol., 1979, 32 : 261-271

- 97 - PRICK J.J.W., GABEELS-FESTEN A.A.W.M., KORTEN J.J.,  
VAN DER WIEL Th.W.M.  
Neurological manifestations of the hypereosinophilic syndrome.  
Clin. Neurol. Neurosurg., 1988, 90 : 269-273
- 98 - PRIN L., BLETRY O., TONNEL A.B., GRUART V., BODEMER C.,  
CAPRON M., GUILLEVIN L., GODEAU P., CAPRON A.  
Lésions viscérales des hyperéosinophilies.  
Presse Med., 1987, 16 : 945-949
- 99 - PRIN L., CAPRON M., CAPRON A.  
Les hypereosinophilies : des données fondamentales aux aspects  
cliniques.  
Rev. Med. Interne, 1987, 8 : 284-291
- 100 - PRIN L., LEFEBVRE P., LUART V., CAPRON M., STORME L.,  
FORMSTECHEP P., LOISEAU S., CAPRON A.  
Polynucléaire eosinophile et récepteur glucocorticoïde.  
Rev. Fr. Allergol., 1990, 30 : 83-85
- 101 - 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 : 3753-3758
- 102 - ROSENBERG H.F., ACKERMAN S.J., TENEN D.G.  
Human eosinophil cationic protein.  
J. Exp. Med., 1989, 170 : 163-176
- 103 - SANDERSON C.J., WARKEN D.J., STRATH M.  
Identification of a lymphokine that stimulates eosinophil  
differentiation in vitro. Its relationship to interleukin 3,  
and functional properties of eosinophils produced in  
cultures.  
J. Exp. Med., 1985, 162 : 60-74

- 104 - SAUSVILLE E.A., EDDY J.L., MAKUCH R.W., FISCHMANN A.B., SCHLECHTER G.P., MATTHEWS M., GLASTEINS E., IHDE D.C., KAYE F., VEACHS.R.  
Histopathologic staging at initial diagnosis of mycosis fungoides and the sezary syndrome.  
Ann. Intern. Med., 1988, 109 : 372-382
- 105 - SCAGGLIA M., GATTI A., CEVINI , BRUNO C., CHICHINO G., MAGNANI B., BRUSTIA R.  
Larva migrans viscérale et oculaire : étude épidémiologique clinique et immunologique portant sur 20 cas, adultes et enfants.  
Bull. Soc. Path. Ex., 1989, 82 : 410-421
- 106 - SCHANTZ P.  
Toxocara larva migrans now.  
Am. J. Trop. Med. Hyg., 1989, 41 : 21-34
- 107 - SCHANTZ P.M., GLICKMAN L.T.  
Toxocarva visceral larva migrans.  
N. Engl. J. Med., 1978, 298 : 436-439
- 108 - SCHOOLEY R.T., FLAUM M.A., GRALNICK H.R., FAUCI S.A.  
A clinicopathologic corellation of the idiopathic hyper-eosinophilic syndrome. II. Clinical manifestations.  
Blood, 1981, 58 : 1021-1026
- 109 - SEGALEM C.T., BENVENISTE J.  
Dépistage de l'allergie médicamenteuse.  
Presse Med., 1982, 11 : 2119-2120
- 110 - SILBERSTEIN D.S., OWEN W.F., GASSON J.C., DIPERSIO J.F., GOLDE D.W., BINA J.C., SOBERMAN R., AUSTEN K.F., DAVID J.R.  
Enhancement of human eosinophil cytotoxicity and leukotriene synthesis by biosynthetic (recombinant) granulocyte-macrophage colony stimulating factor.  
J. Immunol., 1986, 137 : 3290-3294

- 111 - SILVER R.M., HEYES M.P., MAIZE J.C., QUEARRY B.,  
VIONNET-FUASSET M., STERNBERG E.M.  
Scleroderma, fasciitis and eosinophilia associated with the  
ingestion of tryptophan.  
N. Engl. J. Med., 1990, 322 : 874-881
- 112 - SLOVICK F.T., ABDOUD C.N., BRENNAN J.K., LICHTMAN M.A.  
Modulation of in vitro eosinophil progenitors by hydro-  
cortisone : role of accessory cells and interleukins.  
Blood, 1985, 66 : 1072-1079
- 113 - SLUNGAARD A., ASCENSAO J., ZNAJANI E., JACOB H.S.  
Pulmonary carcinoma with eosinophilia : demonstration of a  
tumor derived eosinophilopoietic factor.  
N. Engl. J. Med., 1983, 309 : 778-781
- 114 - SMITH M.D., METCALFE M., DEMARIA A.N., HENDREN W.G.,  
WALTER P.F., JONES E.L.  
hypereosinophilic syndrome resulting in aortic and mitral  
stenosis. A case requiring double valve replacement.  
Am. Heart J., 1988, 117 : 475-478
- 115 - SPRY C.J.F.  
Eosinophilia and allergic reactions to drugs.  
Clin. Haematol., 1980, 9 : 521-534
- 116 - SPRY C.J.F.  
The hypereosinophilic syndrome : clinical features, laboratory  
findings and treatment.  
Allergy, 1982, 37 : 539-551
- 117 - STROBEL M., AUBRY P.  
Syndromes de Larva migrans : helminthiases animales égarées  
chez l'homme.  
Encycl. Med. Chir. Maladies Infectieuses, 1988, 8118C<sup>10</sup> : 3

- 118 - STURCHLER D., SCHUBARTH P., GUALZATA M., GOTTSTEIN B., OETTLI A.  
Thiabendazole vs albendazole in treatment of toxocariasis : a clinical trial.  
Ann. Trop. Med. Parasitol., 1989, 83 : 473-478
- 119 - SYMMANS W.A., BERESFORD C.H., BRUTON D., DESPOMMIER D.D., DICKSON D., LINEHAN B.J., REEDER W.J., SHEPHERD C.S.  
Cyclic eosinophilic myositis and hyperimmunoglobulin E.  
Ann. Intern. Med., 1986, 104 : 26-32
- 120 - TAKEMATSU H., NAKAMURA K., IGARASHI M., TAGAMI H.  
Eosinophilic pustular folliculitis. Report of two cases with a review of the japanese litterature.  
Arch. Dermatol., 1985, 121 : 917-920
- 121 - TAMURA N., AGRANAL D.K., TOWNLEY R.G.  
Leukotriene C4 production from human eosinophils in vitro : role of eosinophil chemotactic factors on eosinophil activation.  
J. Immunol., 1988, 141 : 4291-4297
- 122 - TESTA J.R., HOGGE D.E., MISAWA S., ZANDPARSA N.  
Chromosome 16 rearrangements in acute myelomonocytic leukemia with abnormal eosinophils.  
N. Engl. J. Med., 1984, 310 : 468
- 123 - TONNEL A.B., LASSALLE Ph., SIMON R., WALLAERT B.  
Le syndrome de CHURG et STRAUSS.  
Rev. Prat. (Paris), 1989, 39 : 2047-2050
- 124 - TRAVIS M.W., LI C.Y., BERGSTRALH E.J., YAM L.T., SWEE R.G.  
Systemic mast cell disease. Analysis of 58 cas and litterature review.  
Medicine, 1988, 67 : 345-367

- 125 - TROXELL M.L., MILLS G.M., ALLEN R.C.  
The hypereosinophilic syndrome in acute lymphocytic leukemia.  
Cancer, 1984, 54 : 1058-1061
- 126 - VUKEJIA S.J., WEISS R.B., PERRY D.J., LONGO D.L.  
Eosinophilia associated with adult T cell leukemia/lymphoma.  
Cancer, 1988, 62 : 1527-1530
- 127 - WALLS N., SCHANTZ P.M.  
Immunodiagnosis of parasitic diseases.  
Ed. by KENNETH-Academic Press., 1986
- 128 - WARREN D.J., MOORE M.A.S.  
Synergism among interleukin 1, interleukin 3 and interleukin 5  
in the production of eosinophils from primitive hemopoietic  
stem cells.  
J. Immunol., 1988, 140 : 94-99
- 129 - WATANABE K., SHINBO T., KOJIMA M., NAITO M., TANAHASHI N.,  
NARA M.  
B-cell lymphoma associated with eosinophilia.  
Cancer, 1989, 64 : 1682-1685
- 130 - WELLER P.F.  
Eosinophilia.  
J. Allergy. Clin. Immunol., 1984, 73 : 1-9
- 131 - WHITTAKER S.J., JONES R.R., SPRY C.J.F.  
Lymphomatoid papulosis and its relationship to idiopathic  
hypereosinophilic syndrome.  
J. Am. Acad. Dermatol., 1988, 18 : 339-44
- 132 - WOLF C., PEHAMBERGER H., BREYER S., LEIFERMAN K.M., WOLFF K.  
Episodic angioedema with eosinophilia.  
J. Am. Acad. Dermatol., 1989, 20 : 21-27

133 - WYKOFF R.AF.

Eosinophilia.

South. Med. J., 79 : 608-12

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
<u>INTRODUCTION</u> .....	12
<u>CHAPITRE I : LE POLYNUCLEAIRE EOSINOPHILE :</u>	
DONNEES FONDAMENTALES .....	14
I - DONNEES CLASSIQUES .....	15
1 - Morphologie .....	15
2 - Les molécules de surface .....	16
3 - Les constituants protéïques et enzymatiques.....	18
4 - Autres constituants enzymatiques .....	21
5 - Les métabolites de l'acide arachidonique .	22
6 - Autres substances .....	23
II - EOSINOPOIESE - CINETIQUE DES PNE .....	23
1 - Eosinopoïèse .....	23
2 - Cinétique .....	26
3 - Conclusion .....	27
III - LES FONCTIONS DU PNE .....	28
1 - PNE : cellule bénéfique .....	28
2 - PNE : Cellules néfastes .....	29
IV - DONNEES ACTUELLES .....	30
1 - Etude de la densité des PNE .....	30
2 - PNE hypodense : changement phénotypique ..	31
3 - PNE hypodense : cellule activée cytotoxique .....	32
4 - Cytogénétique .....	32

	<u>Pages</u>
<u>CHAPITRE II : SERIE PERSONNELLE</u> .....	34
I - CRITERES DE SELECTION .....	35
1 - Numération des PNE .....	35
2 - Sélection des observations .....	36
II - LES OBSERVATIONS .....	36
III - RESUME DES OBSERVATIONS.....	58
<u>CHAPITRE III : ANALYSE DE LA LITTERATURE</u> .....	68
I - LES SERIES DE LA LITTERATURE .....	69
II - ETIOLOGIES DES HYPEREOSINOPHILIES .....	71
1 - Les infections .....	73
2 - Les pathologies respiratoires .....	84
3 - Les médicaments .....	87
4 - Les maladies systémiques .....	92
5 - Les maladies dermatologiques .....	97
6 - Les pathologies malignes .....	99
7 - Autres .....	102
III - LE SYNDROME HYPEREOSINOPHILIQUE ESSENTIEL (SHE) .....	102
1 - Les signes révélateurs .....	103
2 - Les atteintes viscérales .....	103
3 - Pronostic et traitement .....	107

	<u>Pages</u>
<b><u>CHAPITRE IV</u> : COMMENTAIRE DES OBSERVATIONS .....</b>	<b>114</b>
I - SIGNES REVELATEURS DES HYPEREOSINOPHILIES .	115
II - LES MANIFESTATIONS VISCERALES .....	116
1 - Description .....	116
2 - Chronologie et évolution des atteintes viscérales .....	117
3 - Discussion .....	118
III - LES GRANDS CADRES DIAGNOSTIQUES .....	119
1 - Les parasitoses .....	119
2 - Les médicaments .....	125
3 - Les maladies systémiques .....	126
4 - Les pathologies malignes .....	128
IV - LE SYNDROME HYPEREOSINOPHILIQUE ESSENTIEL .	129
V - LES HYPEREOSINOPHILIES SANS DIAGNOSTIC DE CERTITUDE .....	132
<b><u>CHAPITRE V</u> : INTERET DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES ET CONDUITE A TENIR DEVANT UNE HYPEREOSINOPHILIE .....</b>	<b>138</b>
I - INTERET DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES .....	139
1 - Le bilan parasitaire .....	139
2 - Le dosage des IgE totales .....	139
3 - Le bilan immunologique .....	140
4 - Le bilan hématologique .....	140

	<u>Pages</u>
5 - La radiographie pulmonaire .....	140
6 - Le bilan paranéoplasique .....	141
7 - Les autres examens .....	141
II - STRATEGIE D'EXPLORATION .....	142
1 - Recherche d'une étiologie .....	142
2 - Recherche d'atteintes viscérales .....	144
3 - Définition du pronostic .....	145
III - CONDUITE A TENIR SUR LE PLAN THERAPEUTIQUE DANS LE SHE .....	145
<u>CONCLUSION</u> .....	147
<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u> .....	150

SERMENT D'HIPPOCRATE

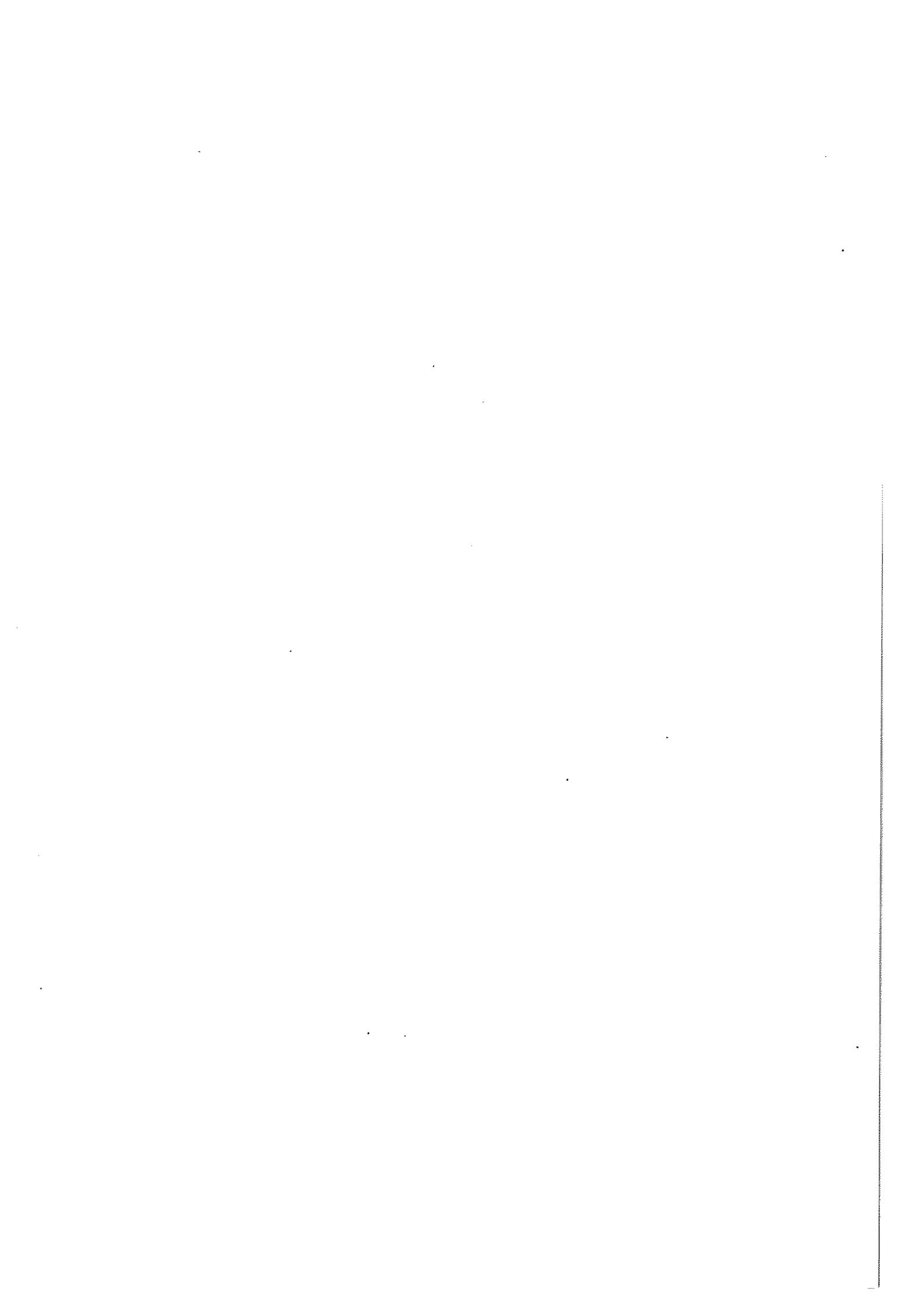
En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.



BON A IMPRIMER N° 61

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ