



UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1990

THESE N° 16612

**LA PNEUMOPATHIE AIGUE
A EOSINOPHILES**

**NOUVELLE ENTITE NOSOLOGIQUE AU SEIN DES
POUMONS EOSINOPHILES**

(à propos d'une observation)

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 9 Octobre 1990

par Eric PECHEVIS

né le 7 Octobre 1961 à Cognac (Charente)



106 004817 0

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur GAY	Président
Monsieur le Professeur GERMOUTY	Juge
Monsieur le Professeur LABROUSSE	Juge
Monsieur le Professeur LAUBIE	Juge

THESE MED LIMOGES 1990 n° 166



Ex 2

Sib. : 256029

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 1990

THESE N° 166

**LA PNEUMOPATHIE AIGUE
A EOSINOPHILES**

**NOUVELLE ENTITE NOSOLOGIQUE AU SEIN DES
POUMONS EOSINOPHILES**

(à propos d'une observation)

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 9 Octobre 1990

par Eric PECHEVIS
né le 7 Octobre 1961 à Cognac (Charente)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur GAY	Président
Monsieur le Professeur GERMOUTY	Juge
Monsieur le Professeur LABROUSSE	Juge
Monsieur le Professeur LAUBIE	Juge

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 :. PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul
ALAIN Luc
ARCHAMBEAUD Françoise
ARNAUD Jean-Paul

BARTHE Dominique
BAUDET Jean

BENSAID Julien
BONNAUD François
BONNETBLANC Jean-Marie
BORDESSOULE Dominique
BOULESTEIX Jean
BOUQUIER Jean-José
BRETON Jean-Christian
CAIX Michel
CATANZANO Gilbert
CHASSAIN Albert
CHRISTIDES Constantin
COLOMBEAU Pierre
CUBERTAFOND Pierre
de LUMLEY WOODYEAR Lionel
DENIS François
DESCOTTES Bernard
DESPROGES-GOTTERON Robert

DUDOGNON Pierre
DUMAS Michel
DUMAS Jean-Philippe
DUMONT Daniel
DUNOYER Jean

DUPUY Jean-Paul
FEISS Pierre

GAROUX Roger
GASTINNE Hervé
GAY Roger

Ophtalmologie
Chirurgie infantile
Médecine interne
Chirurgie orthopédique et
traumatologique
Histologie, Embryologie
Clinique obstétricale et
Gynécologie
Clinique médicale cardiologique
Pneumo-Phtisiologie
Dermatologie
Hématologie et Transfusion
Pédiatrie
Clinique de Pédiatrie
Biochimie
Anatomie
Anatomie pathologique
Physiologie
Chirurgie thoracique et cardiaque
Urologie
Clinique de chirurgie digestive
Pédiatrie
Bactériologie - Virologie
Anatomie
Clinique thérapeutique et
rhumatologique
Rééducation fonctionnelle
Neurologie
Urologie
Médecine du travail
Clinique de chirurgie orthopédique
et traumatologique
Radiologie
Anesthésiologie et Réanimation
chirurgicale
Pédopsychiatrie
Réanimation médicale
Réanimation médicale

GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
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

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur GAY

Professeur des Universités de Réanimation médicale

Médecin des Hôpitaux

Chef de service

*Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter
la présidence de notre jury de thèse.*

*Nous avons pu admirer la qualité de votre ensei-
gnement et l'étendue de vos connaissances.*

*Nous vous demandons de trouver ici l'assurance de
notre gratitude et de notre profond respect.*

A nos Juges,

Monsieur le Professeur GERMOUTY

Professeur des Universités de Pneumologie

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

*Nous sommes très honorés de vous compter parmi
nos juges et de bénéficier de votre avis haute-
ment compétent.*

*Nous tenons à vous en remercier et à vous exprimer
notre profond respect.*

Monsieur le Professeur LAUBIE

*Professeur des Universités d'Endocrinologie et
Maladies métaboliques*

Médecin des Hôpitaux

Chef de service

*Vous nous faites l'honneur de bien vouloir
juger ce travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre
gratitude.*

Monsieur le Professeur LABROUSSE

*Professeur des Universités de Rééducation fonctionnelle
Médecin des Hôpitaux
Chef de service*

*Nous avons été très sensibles à l'amabilité
avec laquelle vous avez accepté de siéger dans
notre jury.*

*Nous avons pu apprécier tout l'intérêt que
vous portez à l'enseignement de la médecine
dans votre service.*

*Nous vous prions de trouver ici l'expression
de notre profonde reconnaissance.*

*A Madame le Docteur FERRO et
Monsieur le Docteur LE BIVIC
Médecins du service Urgences-Réanimation
du Centre Hospitalier de Cognac*

*Vous êtes à l'origine de cette thèse.
Votre disponibilité pour l'élaboration de
ce travail nous a profondément touché.
Veuillez trouver ici le témoignage de notre
reconnaissance et de notre amitié.*

*A Monsieur le Docteur BELLANGER
Chef de service Urgences-Réanimation
du Centre Hospitalier de Cognac*

*Vous nous avez accueilli avec beaucoup
de bienveillance dans votre service où
nous avons pu bénéficier de votre aide,
de vos conseils et de votre confiance.
Veuillez trouver ici le témoignage de
notre reconnaissance et de notre plus
profond respect.*

A Florence,

*Avec tout mon amour,
Je dédie ce travail.*

A mes parents,

*Pour toutes les privations qu'ils ont endurées
pour moi,
qu'ils trouvent dans ce travail la juste
récompense de leurs efforts et le témoignage
de ma profonde affection.*

A mes grands-parents ou à leur mémoire

A mes soeurs

A mes beaux-parents

A toute ma famille

A tous mes amis

*Nous remercions Madame BONNIN pour sa
patience et son aide précieuse dans la
présentation de ces pages.*

PLAN

- INTRODUCTION

- HISTORIQUE

- LE POLYNUCLEAIRE EOSINOPHILE

- . Aspect cytologique
- . Cinétique
- . Facteurs de régulation de la cinétique
- . Aspect fonctionnel
- . Conclusion

- LES POUMONS EOSINOPHILES

- . d' *étiologie déterminée*
 - parasitaires*
 - mycotiques*
 - médicamenteuses*
- . *associés à une vascularite*
- . *idiopathiques*
 - syndrome de LOEFFLER ou pneumopathie transitoire idiopathique à éosinophiles*
 - Maladie de CARRINGTON ou pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles*
 - syndrome hyperéosinophilique*
 - Pneumopathie aigüe à éosinophiles*

- OBSERVATION

- DISCUSSION

- CONCLUSIONS

- REFERENCES

(Voir liste des abréviations page 131)

I N T R O D U C T I O N

Les poumons éosinophiles sont caractérisés par une infiltration pulmonaire par des polynucléaires éosinophiles, associée ou non à une hyperéosinophilie sanguine.

Plusieurs étiologies sont à l'heure actuelle bien connues : parasitaires, mycotiques, médicamenteuses.

Certaines vascularites, aussi, bien définies, s'accompagnent d'une infiltration pulmonaire éosinophile.

Dans le cadre des poumons éosinophiles idiopathiques, la maladie de CARRINGTON a été parfaitement décrite il y a une vingtaine d'années, avec des critères cliniques, biologiques, radiologiques, histologiques et évolutifs bien précis.

Par analogie, une nouvelle entité dans le cadre des poumons éosinophiles idiopathiques semble se définir à partir de plusieurs observations cliniques récentes ; elle est dénommée Pneumopathie Aigüe à éosinophiles.

Outre l'intérêt qu'elle suscite au sein des poumons éosinophiles, son évocation dans le cadre des pneumopathies interstitielles hypoxémiantes sévères semble aussi importante à considérer.

Après avoir rappelé l'historique, les fonctions du polynucléaire éosinophile et les principales caractéristiques des différents poumons éosinophiles, ce travail tentera, illustré par une observation, de conforter l'identité de cette Pneumopathie Aigüe à Eosinophiles.

HISTORIQUE

C'est en 1928 que les premières observations d'ombres pulmonaires spontanément résolutive ont été décrites, en Allemagne par CURSCHMAN, évoquant la tuberculose comme étiologie possible (17).

En 1936, AMEUILLE et THEOBALT éliminent la tuberculose devant l'évolution clinique, la négativation des cuti-réactions et des recherches de bacilles de KOCH.

L'hypothèse alors retenue est celle de manifestations frustes d'une pneumonie atypique (3).

Entre temps, en 1931, JEANNERET et FAME identifient et définissent des infiltrats labiles survenant chez des sujets sains en bon état général (41).

En 1932, LOEFFLER décrit pour la première fois cinq observations de poumon éosinophile et définit ainsi le syndrome "infiltrat labile et éosinophilie sanguine contemporaine" ou "syndrome de LOEFFLER" (51).

LOEFFLER insiste sur les caractères de cette nouvelle entité :

- . Labilité des images pulmonaires (un mois au maximum),
- . Eosinophilie notable et transitoire,
- . pauvreté des signes cliniques,
- . disparition spontanée en quelques jours sans traitement.

Les étiologies alors reconnues sont parasitaires et polliniques. Plus tard, d'autres étiologies sont découvertes : origine médicamenteuse, maladie de système.

En 1952, READER et GOODRICH utilisent le terme de PIE syndrome (Pulmonary infiltration with éosinophilia) en rapportant plusieurs cas qui se différencient de ceux décrits par LOEFFLER par une symptomatologie plus sévère et une

durée plus prolongée de la maladie (70).

La même année, CROFTON propose pour la première fois une classification, après relecture de 450 cas déjà publiés et analyse de 16 observations personnelles (16).

Il les classe en cinq groupes :

- . éosinophilie pulmonaire simple correspondant à la description de Loeffler,
- . éosinophilie pulmonaire prolongée
- . éosinophilie pulmonaire avec asthme,
- . éosinophilie pulmonaire tropicale,
- . éosinophilie pulmonaire prolongée et collagénose.

En 1969, LIEBOW et CARRINGTON créent un cadre plus large en dénommant "poumon éosinophile" toutes les infiltrations pulmonaires éosinophiles, associées ou non à une hyperéosinophilie sanguine (49).

La même année, CARRINGTON décrit la pneumonie éosinophile chronique en rapportant 9 observations qui ont toutes un point commun : l'étude histologique montre la présence d'éosinophiles dans le parenchyme pulmonaire. Cette pneumopathie est alors dénommée "maladie de CARRINGTON" (12).

En 1981, DURIEUX et SOLAL-CELIGNY (26) proposent une nouvelle classification (Tableau I) dérivée de celle proposée par CITRO en 1973 et FRASER et PARE en 1978, intéressante car permettant de :

- . Distinguer les affections comportant une vascularite,
- . préciser l'existence éventuelle de lésions extra-pulmonaires, notamment cardiaque, de grande importance pronostique.

C'est cette classification qui sert aujourd'hui de référence.

TABLEAU I

CLASSIFICATION DURIEUX et SOLAL-CELIGNY, 1981
(26)

Groupes	Sous-Groupes	Dénomination particulière
Poumons éosinophiles: d'étiologie déterminée	- Parasitaire	. Syndrome de LOEFFLER . Eosinophilie tropicale . Syndrome de Larva Migrans (Toxocarose)
	- Mycotique	. Maladie de HINSON-PEPYS
	- Médicamenteuse	. Syndrome de LOEFFLER
Poumons éosinophiles associés à une angéite	- Artérites systé- miques nécrosantes	. Maladie de CHURG et STRAUSS . Formes pulmonaires de péri- artérite noueuse . angéite d'hypersensibilité de ZEEK.
Poumons éosinophiles idiopa- thiques	- éosinophilie pulmo- naire transitoire	. Syndrome de LOEFFLER
	- éosinophilie pulmo- naire prolongée	. pneumopathie chronique à éosino- philes (CARRINGTON) . Syndrome hyperéosinophilique.

En 1982, MARTINET simplifie cette classification en ne proposant que deux groupes :

- . les poumons éosinophiles d'étiologie connue
- . les poumons éosinophiles d'étiologie inconnue

c'est-à-dire en incluant les poumons éosinophiles au cours des vascularites dans le cadre des poumons éosinophiles d'étiologie inconnue (55).

En 1989, BADESCH (7) ainsi que ALLEN (1) paraissent individualiser une nouvelle entité de poumon éosinophile idiopathique : "La pneumopathie aigüe à éosinophiles" qui semble se singulariser notamment par rapport à la pneumopathie de CARRINGTON et qui se caractérise par son évolution rapide vers une détresse respiratoire aigüe.

LE POLYNUCLEAIRE EOSINOPHILE

I - ASPECT CYTOLOGIQUE (76, 77, 80):

Sur un frottis coloré par la May-Grünwald Giemsa, le polynucléaire éosinophile (PE) apparaît comme une cellule ronde de 15 micromètres de diamètre avec (77) :

A - LE NOYAU

Un noyau bilobé, sans nucléole, et avec une chromatine dense : ce qui contraste avec les autres cellules hématopoïétiques (76).

B - LE CYTOPLASME

Un cytoplasme qui contient, en plus de volumineuses et nombreuses mitochondries, d'un appareil de Golgi et d'un ergastoplasme abondant et rugueux, des granulations orangées et assez volumineuses.

Ces granulations sont de deux types bien individualisables en microscopie électronique (80) (Photo page 25) :

- . des granulations bien limitées par une membrane et contenant une substance amorphe et une structure cristalline centro-granulaire. Cette dernière est de forme variable, très dense aux électrons, correspondant à une protéine basique dénommée "Major Basic Protéin" (MBP). Elle est responsable des affinités tinctoriales de l'éosinophile, et est capable de neutraliser l'héparine. On retrouve aussi d'autres protéines proches de la MBP et notamment "l'Eosinophil Cationic Protéin" (ECP), dont l'activité cytotoxique est nettement supérieure (77, 80).

- . des granulations de plus petite taille, sphériques, contenant un matériel homogène, peu dense aux électrons et dépourvu de structure cristalline.

Elles correspondent à des lysosomes. Leur taux s'accroît au cours du vieillissement de la cellule et est élevé dans le PE tissulaire ou le PE stimulé lors d'un processus inflammatoire (76).

Ces granulations contiennent (76, 77, 80) :

- tout un système enzymatique :

- . une phosphatase acide,
- . une peroxydase,
- . une aryl sulfatase,
- . une phospholipase D,
- . une histaminase,
- . une lysophospholipase.

- "L'Eosinophil Derived Inhibitor" (EDI), correspondant à un mélange de prostaglandines E₁ et E₂, qui inhibe la dégranulation des mastocytes et des basophiles.

- du plasminogène

- du zinc qui joue un grand rôle dans la stabilisation des lysosomes et serait susceptible d'inhiber la dégranulation des mastocytes.

C - LA MEMBRANE (76, 77)

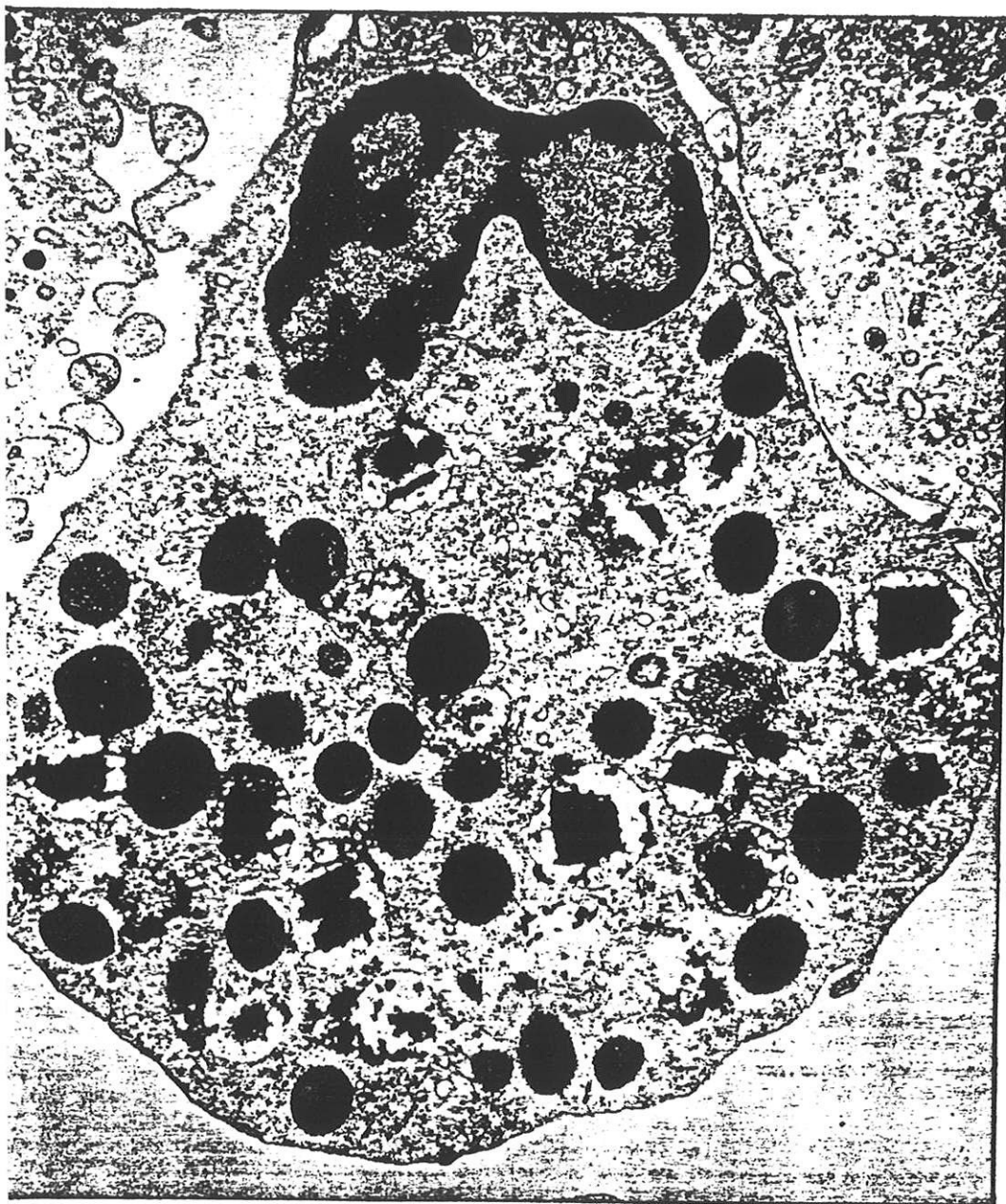
Elle comporte trois types de récepteurs :

- récepteurs pour les Immunoglobulines G (IgG).

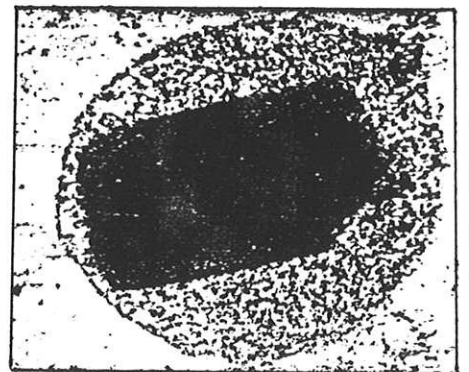
L'affinité se fait avec le fragment FC des IgG.

Ces récepteurs apparaissent précocément chez l'éosinophile médullaire et persistent lors de son passage sanguin puis périphérique (76).

- récepteurs pour le complément : ils sont subdivisés en récepteurs communs pour C4 et C3b et en récepteurs pour C3d.



Aspects ultrastructuraux du polynucléaire éosinophile avec son noyau bilobé et les cristaux au centre des granulations spécifiques (grossissement x 28 000). En cartouche en bas à droite, aspect d'un cristal centro-granulaire (grossissement x 74 000) (Documents Dr N. Brousse).



Ils n'apparaissent que sur des éosinophiles périphériques. Seuls 50 p. cent des PE possèdent des récepteurs IgG et C3b. Ce nombre augmente lors des états d'hyperéosinophilie, et in vitro sous l'influence de l'histamine et des tétrapeptides éosinotactriques d'origine mastocytaire (76).

- récepteurs pour les immunoglobulines E (IgE) : (77)

Leur existence a été démontrée par Capron. Ils sont augmentés chez les patients hyperéosinophiliques.

- Enfin la membrane porte des antigènes permettant la production d'antisérum spécifique des PE (77).

II - CINETIQUE DES PE : (69, 76, 77)

. les PE sont produits par la moelle osseuse à partir d'une cellule souche non encore identifiée, mais probablement distincte de celle produisant les polynucléaires neutrophiles et les monocytes (77).

. Après un temps de maturation d'environ 34 heures, les PE passent dans le sang par diapédèse à travers l'endothélium des sinusoides médullaires. Leur demie vie sanguine est brève de 2 à 5 heures (77).

. Toujours après diapédèse transendothéliale, les PE passent dans les tissus, notamment le poumon, la peau, le tube digestif, les glandes mammaires, les voies urinaires basses, l'utérus : c'est-à-dire au niveau de l'interface organisme - milieu externe. Les muscles, le système nerveux central, les glandes endocrines en sont dépourvus.

Leur durée de vie tissulaire serait de dix jours (76).

. Ainsi, l'éosinophilie sanguine est mal représentative du pool des PE, moins de 1 p. cent des PE étant dans le compartiment circulant.

En fait, le PE est essentiellement une cellule du compartiment tissulaire. Il n'est donc pas surprenant que de nombreux états soient marqués par une hyperéosinophilie tissulaire sans élévation parallèle de l'éosinophilie sanguine (76).

. Le devenir final des PE est mal connu : probablement desquamation dans la lumière gastro-intestinale ou bronchique, ou destruction tissulaire par les macrophages. Cette destruction donne lieu à des précipitations tissulaires lancéolées = "Cristaux de CHARCOT-LEYDEN" (69).

III - FACTEURS DE REGULATION DE LA CINETIQUE (26, 69, 76, 77, 80)

On les classera suivant leur site d'action et ainsi on distingue deux types :

A - AU NIVEAU CENTRAL : FACTEURS STIMULANTS L'EOSINOPOÏESE :

(69, 76, 80)

Le rôle régulateur du lymphocyte T dans l'induction de l'éosinopoïèse a été établi grâce aux travaux de BASTEN et Mc CARRY. Ils ont démontré que la thymectomie néonatale ou thérapeutique par un antisérum antilymphocytaire, empêche tout développement d'une réponse éosinophile malgré une sollicitation antigénique appropriée (69).

1 - Le lymphocyte T sensibilisé, stimule l'éosinopoïèse par l'intermédiaire d'un facteur diffusible = "Eosinophil Colony Stimulating-Factor" (Eo-CSF). Il s'agit d'une substance hormonale qui agit spécifiquement sur la prolifération

des éosinophiles médullaires. (69, 80)

2 - L'éosinophilopoïétine est un peptide capable de stimuler l'éosinopoïèse en informant la moelle des besoins en PE. Le lymphocyte T est nécessaire à sa production, mais pas à son action (76, 80).

B - AU NIVEAU PERIPHERIQUE = FACTEURS EOSINOTACTIQUES :
(26, 69, 77, 80)

Ils entraînent un afflux de PE dans les tissus où siègent les phénomènes inflammatoires.

1 - Facteurs libérés dans les diverses réactions d'hypersensibilité (26, 77)

. L'activation de la voie classique du complément par des complexes immuns, ou de la voie alterne par des bactéries ou des parasites, produit des facteurs chimiotactiques pour les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles comme le facteur C_{5a} ou le complexe C₅₆₇ (ECF-C).

. Au cours des réactions d'hypersensibilité immédiate (type I de la classification de GELL et COOMBS) sont produits par les mastocytes et les polynucléaires basophiles des facteurs spécifiquement éosinotactiques, les plus actifs et les plus efficaces :

- L'histamine,
- des tétrapeptides dénommés "Eosinophil Chemotactic Factors of Anaphylaxis" (ECF-A) présents à l'état préformé dans les granulations mastocytaires,

- des métabolites de l'acide arachidonique : l'acide 11 hydroxy-eicosatétranoïque (11 HETE) par la voie de la lipoxigénase, et la prostaglandine D₂ par la voie de la cyclo-oxygénase.

. L'activation des lymphocytes T produit, outre les facteurs éosinopoïétiques décrits précédemment, deux facteurs éosinotactiques :

- Une lymphokine dénommée "Eosinophil Stimulation Promoter" (ESP),

- un facteur dénommé "Eosinophil Chemotactic Factor Precursor" (ECF-P) qui en se liant avec le complexe immun contenant l'antigène sensibilisateur, acquiert un pouvoir éosinotactique.

Après leur production, les facteurs chemotactiques subissent une inactivation (76).

Certains facteurs comme l'histamine, l'ECF-A, 11 HETE, permettent, outre le pouvoir éosinotactique, le maintien des PE sur le site d'inflammation en les rendant insensibles à toute stimulation éosinotactique ultérieure (77).

2 - Facteurs d'origines diverses : (69, 76, 80)

. Origine parasitaire

. Facteurs secrétés par certains cancers, proches de l'ECF-A (69, 80).

IV - ASPECT FONCTIONNEL DES PE

A - CAPACITES DE MOBILITE : (69, 76, 80)

La grande mobilité du PE est liée à un système de microtubules et de microfilaments qui réalise un véritable appareil locomoteur.

Le déplacement se fait soit au hasard, soit spécifiquement dirigé par les différences de concentrations des substances

éosinotactiques de part et d'autre de la membrane cellulaire. La perception de cette information chimique est due à l'analyse relative de la concentration du produit en deux points distincts de la membrane cellulaire du PE. La différence de concentration enregistrée informe la cellule et détermine ainsi le sens du mouvement.

B - CAPACITES D'ENDOCYTOSE (76, 77)

1 - Phagocytose

La phagocytose in vitro est importante vis à vis de structures particulidères : hématies opsonisées, granules mastocytaires, bactéries opsonisées. Mais le système de bactéricidie in vivo est incomplet, et offre une protection très faible, voire inexistante lors des processus infectieux.

2 - Pinocytose

Leur activité de pinocytose leur permet d'ingérer les complexes immuns circulants, notamment ceux qui comportent des IgE ou des IgG, grâce à leurs granules homogènes.

C - CAPACITES D'EXOCYTOSE (69, 76)

Cette fonction est prépondérante et correspond à l'excrétion vers l'extérieur des substances synthétisées par la cellule et contenues dans les granules. Elle est à l'origine de la dualité fonctionnelle du PE :

- . Cellule immunomodulatrice dans certaines réactions d'hypersensibilité.

- . Cellule effectrice cytotoxique, pouvant participer activement au développement d'une réaction inflammatoire.

1 - PE = cellule immunomodulatrice

Au cours d'une réaction anaphylactique de type I, les PE sont recrutés par l'action des IgE sur les récepteurs membranaires, et par les produits de dégranulation mastocytaire précédemment décrits : histamine, ECF-A, 11 HETE, prostaglandine D₂.

Le PE limite la durée et l'extension de la réaction anaphylactique :

- en inhibant la libération des médiateurs mastocytaires et basophiles grâce à l'EDI et à du zinc.

- en provoquant une dégradation enzymatique de certains médiateurs responsables de l'inflammation :

- . l'histamine grâce à l'histaminase,

- . la "Slow Reacting Substance of Anaphylaxis"

(SRS-A) grâce à l'aryl-sulfatase

- . le "Platelet Lytic factor" (PLF) grâce à la phospholipase D

- . les lysophospholipides grâce à la lysophospholipases

- . l'héparine grâce à une action non enzymatique

de la MBP

- en empêchant la restauration du contenu des granulations mastocytaires.

2 - PE = cellule effectrice cytotoxique : (69)

Le PE participe de façon active au processus d'immunoprotection vis à vis de différents parasites (dont le schistosome représente le modèle d'étude de BUTTERWORTH).

On note une cytotoxicité éosinophile-anticorps anaphylactique dépendante. Le mécanisme d'action de l'éosinotoxicité se présente avec une étape d'adhérence à la cible sensibilisée et une étape d'exocytose du PE au contact de la cible.

Le rôle des protéines ECP et MBP semble déterminant dans l'induction de la lyse.

La participation des peroxydases est aussi envisagée par certains auteurs.

Cette exocytose peut avoir un rôle bénéfique pour l'hôte en détruisant un parasite, mais aussi un rôle néfaste par activité cytolytique de la MBP au niveau tissulaire épithélial, endothélial, épidermique ou intestinal, et de l'ECP au niveau des cellules nerveuses.

L'expression de cette éosinotoxicité est variable selon que les PE sont issus de sujets sains ou de sujets présentant une hyperéosinophilie de causes diverses. Chez ces derniers, on constate une cytotoxicité des PE nettement supérieure à celle des sujets sains.

Cette éosinotoxicité apparaît moins liée à des facteurs quantitatifs qu'à des variations qualitatives des PE.

La relation entre le taux des PE circulants et le risque d'induction de cytotoxicité n'est pas clairement établie.

Ainsi, la notion d'hétérogénéité des populations éosinophiles se précise peu à peu avec l'existence de cellules "activées" caractérisées par certains critères morphologiques métaboliques ou immunologiques.

V - CONCLUSION :

Le PE est une cellule principalement tissulaire et notamment des tissus de surfaces. C'est là qu'il exerce ses propriétés qui se caractérisent par une dualité fonctionnelle :

- Fonction bénéfique :

- . Action immunomodulatrice en limitant les réactions d'hypersensibilité grâce à son matériel enzymatique.
- . Action cytotoxique vis à vis des parasites.

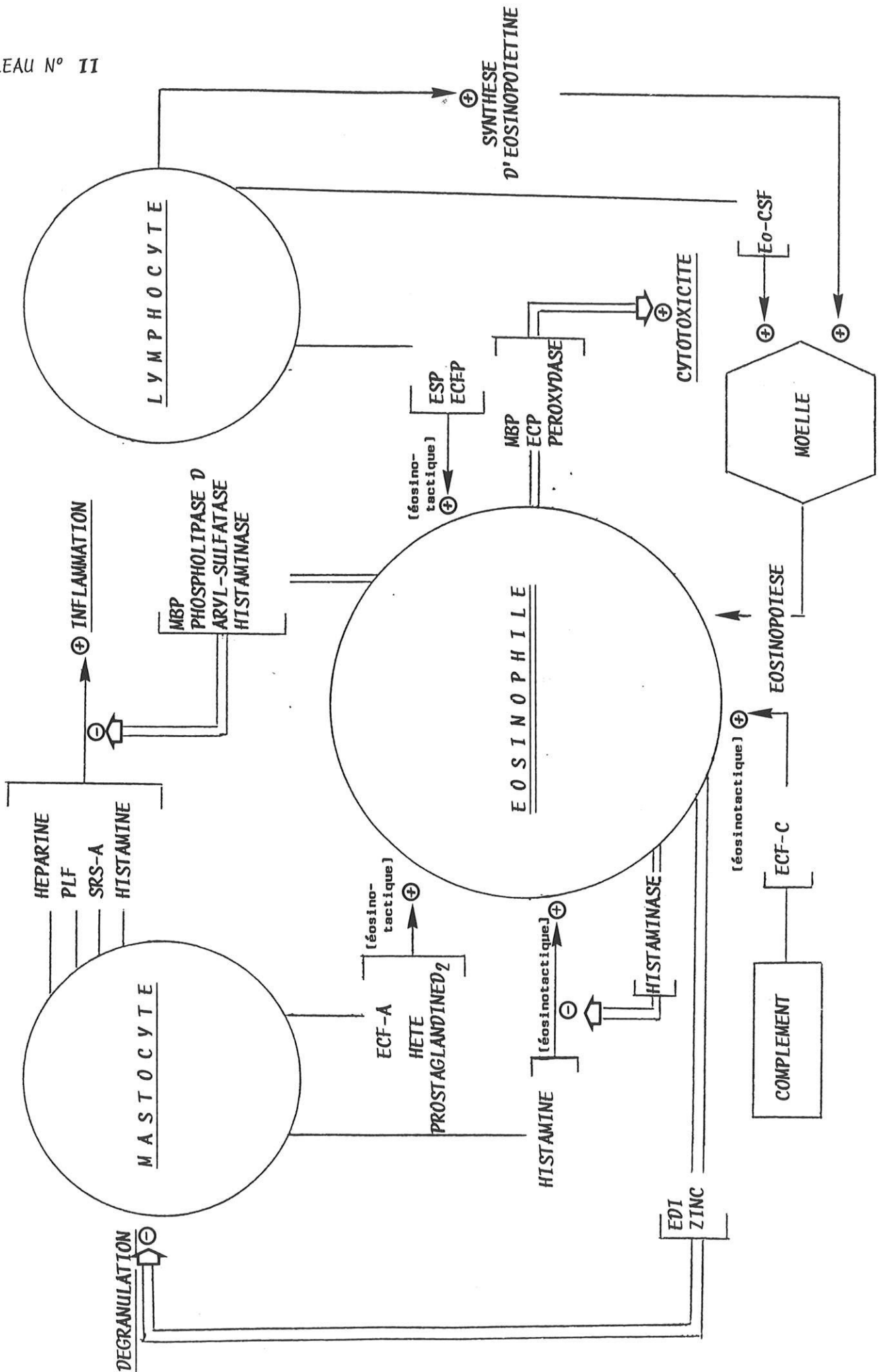
- Fonction néfaste :

Par action cytotoxique vis à vis des cellules des tissus de surface.

INTERACTIONS EOSINOPHILE - CELLULES IMMUNITAIRES
 DANS LES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE

TABLEAU N° II

(d'après le schéma d'OLLSON et VENGE (80))



LES P O U M O N S E O S I N O P H I L E S

I - D'ETIOLOGIE DETERMINEE

A - ETIOLOGIES PARASITAIRES

Globalement, ce sont les causes les plus fréquentes des poumons éosinophiles (53).

L'importance des mouvements de population du monde moderne augmente considérablement les risques de parasitoses, et il faut y penser dans les discussions diagnostiques. Il s'agit le plus souvent de sujets qui vont contracter une parasitose lointaine à l'occasion de vacances, de safaris, de travail outre-mer, de congrès, de voyages d'affaires, etc, et présentent à leur retour en France une affection parasitaire inhabituelle en métropole (45).

Seuls les helminthes sont éosinophilogènes et seulement certains d'entre-eux peuvent être à l'origine d'une pneumonie éosinophile (45 - 54).

Seront décrites ici les trois étiologies parasitaires principales responsables du poumon éosinophile :

- l'*ascaris* principal responsable du "syndrome de LOEFFLER parasitaire",
- La *toxocara* responsable du "syndrome de Larva Migrans",
- La filariose responsable du "poumon éosinophile tropical".

1 - Syndrome de LOEFFLER d'origine parasitaire

(26, 31, 45, 52, 54, 68)

Il est impossible de préciser la fréquence des syndromes de LOEFFLER d'origine parasitaire : de nombreux cas bénins, spontanément régressifs, passent probablement inaperçus (26).

Les sujets vivant en zone d'hyperendémie parasitaire (zone tropicale et subtropicale) font moins souvent que d'autres des syndromes de LOEFFLER, en raison d'une immunité acquise par des réinfestations itératives depuis l'enfance (comme en témoigne l'hyperéosinophilie constante de ces sujets) (26).

Les syndromes de LOEFFLER d'origine parasitaire sont dûs aux réactions d'hypersensibilité presque toujours déterminées par la migration larvaire intra-pulmonaire du parasite (NEMATODES : ascaris, anguillule, ankylostome ; TREMATODE = bilharziose à schistosoma mansoni) (26, 45).

Cependant, les syndromes de LOEFFLER peuvent se voir en l'absence de migration intra-pulmonaire du parasite (TREMATODE : distomatose à fasciol ahépatica) (26, 45).

Ces parasites étant bien adaptés à l'homme, la symptomatologie clinique, biologique et radiologique est transitoire et régresse spontanément lorsqu'ils parviennent à l'état adulte (26).

. La symptomatologie clinique passant souvent inaperçue correspond à une température à 38°, une toux sèche, une expectoration muqueuse. L'auscultation pulmonaire trouve parfois une diminution du murmure vésiculaire, quelques râles fins dans une région limitée du parenchyme pulmonaire. Il peut exister également un frottement pleural lors des localisations corticales (54).

. Au plan radiologique, 5 aspects ont été décrits par LOEFFLER (52) :

- ombres étendues à contours irréguliers,

- condensations arrondies, de la taille d'une noix,
à contours nets,

- ombres multiples, confluentes ou polycycliques,
- ombres simulant des infiltrats tuberculeux,
- ombres triangulaires, lobaires ou segmentaires.

Des images pseudo-cavitaires, micro et macronodulaires ont ensuite été décrites (54).

Le caractère transitoire (en moyenne quinze jours) et migrant de ces infiltrats pulmonaires est une caractéristique fondamentale du syndrome de LOEFFLER (31).

. Au plan biologique, on constate toujours une hyper-éosinophilie sanguine chiffrant 10 à 20 pour cent des leucocytes (54).

L'ascaridiose entrant dans le cadre du syndrome de LOEFFLER, est l'affection parasitaire la plus fréquente dans notre pays (68). L'homme s'infecte en ingérant des aliments souillés par des oeufs d'ascaris. La larve, libérée au niveau intestinal, gagne le foie, puis le système artériel pulmonaire et franchissant la paroi alvéolo-capillaire, s'installe dans les alvéoles puis les bronches et la trachée, déterminant ainsi des lésions mécaniques et des réactions allergiques locales, responsables de l'apparition du syndrome de LOEFFLER (68). L'évolution de l'infiltrat pulmonaire est toujours régressive en moins de six semaines (26). Le diagnostic n'est que rétrospectif par la découverte des oeufs dans les selles soixante jours après la contamination (26, 68).

La sérologie spécifique n'a aucun intérêt du fait de nombreuses réactions croisées entre les différents helminthes (26).

2 - Syndrome de Larva Migrans (26, 45, 54, 68, 77)

Il est provoqué par la *Toxocara* : *ascaris* du chat, du chien ou du porc, égaré chez l'homme où il ne peut parvenir à maturité d'où impasse parasitaire.

Le diagnostic en est donc très difficile, en dehors de l'anamnèse par les animaux de l'entourage (45).

Cette affection isolée pour la première fois par BEAVER en 1952, touche avec prédilection les enfants de six à douze ans (26, 54).

La symptomatologie en est bruyante avec éosinophilie importante dépassant $5\ 000/\text{mm}^3$ dans 75 pour cent des cas, et atteinte générale parfois sévère. Les manifestations respiratoires surviennent dans 40 à 70 pour cent des cas avec toux sèche, dyspnée souvent asthmatiforme et des infiltrats pulmonaires parfois tenaces (26, 45, 54, 77).

Le diagnostic de certitude se fait par découverte de la larve à la biopsie musculaire, pulmonaire, hépatique. La sérologie spécifique permet parfois le diagnostic (26, 68).

L'évolution peut être chronique et s'établir sur plusieurs mois (26).

3 - Le poumon tropical éosinophile (26, 53, 54, 68, 77)

Cette affection fut décrite par WEINGARTEN en 1943 et observée dans les régions tropicales ou subtropicales (Inde, Asie du Sud-Est, Afrique). Elle touche par prédilection l'homme jeune (77).

- Cliniquement on note des signes généraux avec fièvre modérée, amaigrissement et des symptômes pulmonaires

avec toux sèche, quinteuse, dyspnée parfois de type asthmatique. A l'examen on trouve des râles, bronchiques ou sibilants, bilatéraux, et souvent des adénopathies superficielles avec splénomégalie.

- Radiologiquement, on note une image miliaire ou nodulo-infiltrative, bilatérale à prédominance basale. Toutefois, la radiographie pulmonaire peut être normale.

- Biologiquement, l'hyperéosinophilie sanguine est toujours importante, supérieure à $3\ 000/\text{mm}^3$. Les taux sériques d'IgE sont très élevés et constituent un paramètre d'évolutivité.

- Les épreuves fonctionnelles respiratoires mettent en évidence un syndrome restrictif contrairement à l'asthme principalement.

- L'étiologie paraît bien être une filariose (NEMATODE). Dans de très rares cas, des observations similaires ont pu être attribuées à des nématodes intestinaux. La relation avec la filariose ne peut se faire par la recherche de microfilaries dans le sang qui est toujours négative. Seule la biopsie pulmonaire ou ganglionnaire pourrait les mettre en évidence.

En revanche, les anticorps anti-filariens sont toujours à des taux élevés.

- Le traitement antifilarien par la diethylcarbamazine (Notezine) a une efficacité spectaculaire et constitue un test diagnostique (77).

Conduite à tenir devant la suspicion d'étiologie parasitaire (26) :

Devant un poumon éosinophile, une étiologie parasitaire doit être recherchée systématiquement :

- en se fondant en premier lieu sur l'origine géographique du patient et les voyages qu'il a pu effectuer.

- L'examen parasitologique direct est peu intéressant sur l'expectoration, il ne permet qu'exceptionnellement de trouver des larves d'*ascaris* lors de leur passage intra-bronchique.

Sur les selles, il n'est positif que deux à trois mois après les signes pulmonaires.

De plus, en pays d'endémie parasitaire, sa positivité n'affirme pas pour autant la relation entre l'atteinte pulmonaire et le parasite intestinal.

- L'hyperéosinophilie sanguine est variable en intensité et en durée :

- . Transitoire lors du syndrome de LOEFFLER avec migration intra-pulmonaire de larves d'*ascaris*

- . Prolongée dans les syndromes de Larva Migrans ou le poumon éosinophile tropical.

- L'élévation des IgE totales est habituelle dans les helminthiases. L'étude des IgE spécifiques n'est pas de pratique courante et limitée par le problème des réactions croisées entre les différentes helminthes.

- Les tests cutanés restent peu utilisés.

- La recherche d'anticorps circulants reste la méthode de choix (immuno électrophorèse, immunofluorescence indirecte, déviation du complément, hémagglutination passive).

Malgré tout, le diagnostic de parasitose est rarement porté, et dans le doute, certains préconisent un traitement systématique par le thiobendazole ou la diéthylcarbazine (Notézine) pendant dix jours.

- La biopsie pulmonaire est intéressante dans la recherche de la *Toxocara* ou de la Filariose.

B - ETIOLOGIES MYCOTIQUES

1 - L'aspergillose bronchopulmonaire allergique ou maladie de HINSON-PEPYS est l'étiologie la plus fréquente des poumons éosinophiles survenant chez les sujets asthmatiques (77).

Depuis la description initiale de HINSON en 1952, plusieurs centaines d'observations ont été publiées, plus souvent en Europe qu'aux Etats-Unis et notamment en Angleterre (57).

En fait, l'aspergillose bronchopulmonaire allergique est surtout observée dans les régions à climat humide (77).

Elle est liée à la présence d'aspergillus au niveau distal de l'arbre respiratoire.

. Les critères de diagnostic restent discutés mais ont été bien résumés par ROSENBERG en 1977 (74).

Eléments de diagnostic :

- Majeurs :

- . sujet asthmatique atopique
- . hyper éosinophilie sanguine
- . réaction cutanée immédiate positive vis-à-vis

de l'aspergillus

- . présence de précipitines sériques anti-aspergillaires
- . antécédent d'infiltrats pulmonaires transitoires
- . bronchectasies proximales.

- Mineurs :

- . présence d'aspergillus dans l'expectoration
- . expectoration de bouchons muqueux
- . réaction cutanée tardive (sixième heure).

Les trois premiers critères sont indispensables au diagnostic d'aspergillose bronchopulmonaire allergique.

Si il existe au moins six critères majeurs le diagnostic est certain (77).

Les filaments aspergillaires sont inconstamment trouvés soit à l'examen direct de l'expectoration, soit par culture, soit dans les bouchons muqueux, mais il faut répéter les prélèvements (26).

La présence de précipitines est mesurée chez :

- . 10 à 15 p. cent des asthmatiques,
- . 0 à 10 p. cent des sujets sains,
- . 60 à 90 p. cent des sujets avec aspergillose

bronchopulmonaire allergique.

Ainsi, leur présence n'est donc pas indispensable au diagnostic (26).

. L'évolution se fait vers l'apparition de bronchectasies proximales, siégeant préférentiellement dans les lobes supérieurs (26, 27, 59).

. La radiographie pulmonaire montre habituellement des images pseudo-tumorales ou bien des atélectasies dues à l'obstruction par les bouchons muqueux. Plus rarement, il s'agit d'infiltrats labiles et migrants (57).

. Au plan biologique, si l'élévation du taux des éosinophiles sanguins et des IgE totales est banale comme chez tous les sujets atopiques, leur absence doit rendre improbable le diagnostic de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (26).

Cette affection est considérée du point de vue physiopathologique comme liée à une hypersensibilité de type I

et de type III dans la classification de Gell-Coombs (27, 57, 59, 68).

. Le traitement de l'aspergillose bronchopulmonaire (27, 59, 77) allergique est impératif du fait des risques de destruction parenchymateuse progressive, et repose sur les corticoïdes (0,5 mg par kilogramme et par jour de prednisone pendant quinze jours puis 0,5 mg par kilogramme tous les deux jours pendant trois mois puis arrêt progressif en trois mois).

Les antifongiques par voie systémique ou par aérosol sont inefficaces.

La baisse du taux d'IgE est un bon moyen de contrôler l'efficacité thérapeutique et la hausse permet de prévoir une rechute et alors d'augmenter la dose de corticoïde.

Le chromoglycate disodique a été proposé, mais son efficacité n'est pas constante (26, 59).

2 - Autres étiologies mycotiques

De rares cas de poumon éosinophile d'hypersensibilité, analogue à l'aspergillose bronchopulmonaire allergique, liés au candida albicans ont été signalés (68, 82).

Son expression clinique, son mécanisme physiopathologique sont identiques à ceux de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique.

Mais ici le test thérapeutique se fait par la 5 fluorocytosine avec en quelques jours disparition des symptômes cliniques et radiologiques, alors que la corticothérapie ne donne aucun résultat notable (82).

La colonisation bronchique par les *Candida albicans* ou l'*Aspergillus* est, semble-t-il, la conséquence d'une modification du micro-environnement bronchique, perturbant la défense phagocytaire locale vis-à-vis du champignon, plutôt qu'une faillite générale des défenses de l'organisme vis-à-vis de ces levures (82).

C - ETIOLOGIES MEDICAMENTEUSES (26, 45, 57, 68, 77)

Les poumons éosinophiles d'origine médicamenteuse sont relativement peu fréquents, au regard de la consommation médicamenteuse actuelle.

On trouve :

- Cliniquement : dans 80 p. cent des cas, il s'agit de manifestations aiguës se traduisant trois à dix jours après le début du traitement par une fièvre élevée, une toux sèche avec polypnée. L'auscultation trouve des râles crépitants aux bases.

- Radiologiquement : opacités inhomogènes, le plus souvent basales et périciliaires bilatérales.

- Biologiquement : hyperleucocytose avec hyperéosinophilie modérée. Elle n'est présente que dans 30 p. cent des cas. L'évolution est favorable en 24 à 48 heures à l'arrêt du médicament.

A côté de ces formes aiguës, il existe des formes chroniques, évoluant vers des lésions de fibrose interstitielle diffuse, ne s'associant jamais à une hyperéosinophilie sanguine.

La nitrofurantoïne et la pénicilline semblent relativement souvent responsables, sous forme d'un syndrome de LOEFFLER aigu.

D'autres médicaments peuvent être en cause (Tableau N° III) avec une symptomatologie assez variée.

Le diagnostic reposera essentiellement sur l'interrogatoire et la recherche systématique d'une telle cause.

Le mécanisme immuno-allergique en cause est variable selon le médicament et le terrain de survenue, associant plus ou moins les réactions de type I, III, IV de la classification de GELL et COOMBS.

II - POUMONS EOSINOPHILES ASSOCIES A UNE VASCULARITE

On entend par vascularite les manifestations cliniques liées à une inflammation et une nécrose des vaisseaux sanguins. Les lésions de vascularites peuvent se voir au cours de nombreuses affections à des degrés divers (26).

Seules les vascularites avec infiltration pulmonaire par les éosinophiles avec ou sans hyperéosinophilie sanguine, (intégrant ainsi le cadre des poumons éosinophiles) seront abordées ici.

A - CERTAINES FORMES DE PERIARTERITE NOUEUSE (PAN)

Au cours de la PAN, ont été décrites :

- . des manifestations asthmatiques,
- . des infiltrats pulmonaires avec ou sans éosinophilie que l'on retrouve dans 10 à 50 p. cent des cas,
- . une hyperéosinophilie sanguine dans 45 p. cent des cas pouvant atteindre 25 p. cent des leucocytes (77).

Les lésions touchent les artères de moyen calibre et

TABLEAU N° III

**MEDICAMENTS RESPONSABLES DE
POUMONS EOSINOPHILES**

(Liste non exhaustive)

*** ANTIBIOTIQUES, ANTISEPTIQUES**

- . pénicillines
- . tétracyclines
- . sulfamides
- . streptomycine
- . PAS
- . nitrofurantoïne
- . imidazolés

*** SEDATIFS**

- . chlorpromazine
- . diphénylhydantoïne
- . carbamazépine
- . imipramine
- . méphénésine

*** CYTOSTATIQUES**

- . méthotrexate
- . procarbazine

*** DIURETIQUES**

- . hydrochlorothiazide

*** ANTI-INFLAMMATOIRES**

- . acide acétyl salicylique
- . béclo méthazone
- . phénylbutazone
- . salazopirine
- . sels d'or

*** SULFAMIDES ANTI-DIABETIQUES**

- . chlorpropamide

*** PSYCHO-STIMULANTS**

- . acide glutamique

*** ANTI-ASTHMATIQUES**

- . chromoglycate disodique

*** POUVRE DE POST-HYPOPHYSE**

au niveau pulmonaire, les artères bronchiques, respectant les vaisseaux pulmonaires. La lésion anatomo-pathologique en est caractérisée sous la forme d'une périartérite systémique avec nécrose fibrinoïde entourée d'un granulome périvasculaire (45).

Cependant, pour FAUCI, la PAN ne comporte pas de manifestations pulmonaires. Lorsqu'elles sont présentes, il s'agit soit d'une angéite de CHURG et STRAUSS (ACS), (décrite plus loin), soit d'une forme de chevauchement entre PAN et ACS avec atteinte vasculaire des artères de moyen calibre comme dans la PAN et des petits vaisseaux comme l'ACS. Cette dernière affection correspond à un "Overlap syndrome" (26, 77).

B - L'ANGEITE DE CHURG ET STRAUSS (26, 45, 46, 72, 77)

Elle est caractérisée par :

- . des antécédents allergiques,
- . des manifestations respiratoires qui inaugurent la maladie. Elles sont figurées par un asthme sévère, cortico-dépendant existant déjà depuis plusieurs années avant les signes de diffusion,
- . une altération de l'état général au moment de l'extension de la maladie,
- . une atteinte pulmonaire constante avec radiologiquement un infiltrat inhomogène ou micronodules bilatéraux,
- . une hyperéosinophilie importante jusqu'à 80 p. cent, un syndrome inflammatoire, une augmentation transitoire des IgE.
- . Les atteintes extra-pulmonaires, correspondant à l'extension de la maladie comportent (46, 53, 77) :

- Des lésions des voies aériennes supérieures
(rhinorrhée, polypes nasaux, sinusite)
- Des manifestations cutanées, 67 p. cent (nodules sous-cutanés, purpura vasculaire, nécrose)
- Des manifestations cardiaques, 38 p. cent (myocardites, péricardites)
- Des manifestations neurologiques, 63 p. cent
(multinévrites sensitivo-motrices)
- Des atteintes articulaires, 21 p. cent (polyarthralgies)
- Des atteintes de voies urinaires, 38 p. cent
(granulomatoses prostatique et /ou urétrale)
- Des manifestations intestinales 42 p. cent (douleurs abdominales associées à des lésions de vascularite splanchnique).

. les lésions prédominent sur les petits vaisseaux et les veines pulmonaires et se caractérisent au plan anatomo-pathologique par (26, 45) :

- une vascularite avec nécrose,
- une granulomatose extra-pulmonaire,
- une infiltration de polynucléaire éosinophile intra et périvasculaire.

Les lésions anatomo-pathologiques sont caractéristiques et donnent le diagnostic.

Toutefois, les biopsies cutanées rénales ou musculaires sont de rendement très faible en l'absence d'orientation clinique ou biologique. On accorde plus de valeur à la biopsie musculaire orientée par un électromyogramme (50 p. cent de positivité). Dans la plupart des cas, la biopsie pulmonaire chirurgicale reste indispensable au diagnostic (26).

L'évolution est grave, avec insuffisance respiratoire et infarctus du myocarde mettant en jeu la vie du patient. D'après une série de trente cas cliniques (CHUMBLEY 77) le décès survient dans quinze cas après un délai moyen de cinq ans (77).

D'où l'intérêt d'en faire le diagnostic qui impose alors un traitement intensif et prolongé.

On utilisera les corticoïdes à 2mg par kilogramme et par jour de prednisone en traitement d'attaque. En cas d'échec, on aura recours aux immunosuppresseurs (cyclophosphamide, azathioprine).

C - ANGEITE D'HYPERSENSIBILITE DE ZEEK (26, 45, 56, 77)

Cette angéite a été décrite initialement (1948 ZEEK) à la suite de prises médicamenteuses (sulfamide), mais peut se voir aussi en l'absence de facteurs antigéniques reconnus.

Les lésions sont surtout cutanées (purpuras, urticaire plus ou moins chronique), mais des lésions systémiques (pulmonaires, cardiaques et rénales) ont été décrites.

L'hyperéosinophilie est fréquente.

Des infiltrats type LOEFFLER avec asthme peuvent se voir.

Au plan anatomo-pathologique, on trouve une atteinte des artérioles capillaires et des veinules avec synchronisme des lésions qui sont toutes au même stade de nécrose fibrinoïde débutant dans l'intima, associée à une réaction cellulaire polymorphe riche en polynucléaires éosinophiles (26, 45).

L'évolution est moins grave que pour l'ACS pouvant aller à la guérison, spontanément ou sous corticoïdes.

La granulomatose de WEGENER sera exclue de cette étude car elle ne comporte pas d'éosinophilie lésionnelle et sanguine.

Cependant les lésions histologiques peuvent être très voisines de celles de l'ACS (26).

III - POUMONS EOSINOPHILES IDIOPATHIQUES

Les poumons éosinophiles idiopathiques se définissent par l'association de foyers pulmonaires, d'une hyperéosinophilie pulmonaire et éventuellement sanguine en l'absence d'étiologie parasitaire, mycotique, médicamenteuse ou d'une vascularite (12, 49).

Elles peuvent revêtir des aspects cliniques, radiologiques, histologiques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs variés, définissant ainsi :

- la forme simple, transitoire : "pneumopathie transitoire idiopathique à éosinophiles" ou "syndrome de LOEFFLER" décrit par LOEFFLER en 1932 (52).

- la forme plus sévère et chronique : "pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles" ou "Maladie de CARRINGTON" décrit par CARRINGTON en 1969 (12).

- la forme aiguë et grave : "pneumopathie aiguë à éosinophiles" individualisée récemment par BADESCH (7) et ALLEN (1) en 1989.

- la forme diffuse avec atteinte polyviscérale et notamment pulmonaire : "syndrome hyperéosinophilique" décrit

par HARDY et ANDERSON (37) en 1968 et caractérisé par CHUSID (14) en 1975.

A - PNEUMOPATHIE TRANSITOIRE IDIOPATHIQUE A EOSINOPHILES :
SYNDROME DE LOEFFLER

Elle représente le syndrome de LOEFFLER typique, qui reste sans étiologie parasitaire ou médicamenteuse. Elle se caractérise par :

1 - Cliniquement (45, 52, 72, 77) :

- . les signes généraux restent discrets et la température ne dépasse guère 38°C pendant quelques jours, avec cependant quelques formes hyperpyrétiques jusqu'à 40 °C,

- . les signes fonctionnels se limitent à une toux sèche et à une expectoration muqueuse peu abondante, parfois striée de sang,

- . les signes physiques se réduisent à quelques râles fins. On a pu constater de petits frottements pleuraux.

Ces signes cliniques peuvent passer inaperçus ; ainsi, le diagnostic pourra se faire de façon fortuite lors d'une radiographie pulmonaire.

2 - Radiologiquement (32, 45, 68) :

Les signes radiologiques sont les plus importants ; ils se traduisent en général par des infiltrats peu denses, d'allure pseudo-tuberculeuse, dans les régions sous-claviculaires et juxta-hilaires, de manière asymétrique. Ces infiltrats se présentent sous la forme de plages étendues à contours flous, se résorbant parfois par le centre et créant ainsi

des aspects pseudocavitaires.

Enfin, on a pu décrire des images diffuses micro ou macronodulaires.

Dans tous les cas, on constate une grande variabilité de l'image radiologique dans le temps avec modification de sa forme et de son siège. Cette labilité est caractéristique du syndrome de LOEFFLER, et l'image disparaît en huit à quinze jours d'évolution, sans séquelle.

3 - Biologiquement (32, 45, 52, 77) :

L'hyperéosinophilie sanguine est constante, autour de 20 p. cent, parfois décalée par rapport à l'infiltrat radiologique.

Elle atteint son maximum au 8ème jour d'évolution, sans leucocytose importante.

La vitesse de sédimentation est en général normale ou peu augmentée.

4- Les épreuves fonctionnelles respiratoires montrent un syndrome restrictif (32).

5 - L'aspect anatomo-pathologique montre un syndrome interstitiel et alvéolaire contenant une grande quantité d'éosinophiles. Les membranes basales alvéolaires et capillaires sont intactes et exemptes de dépôts immunitaires, mais les éosinophiles et les macrophages abondent dans les parois alvéolaires (32).

6 - L'évolution (32, 45, 52, 77) :

Elle est bénigne avec régression des infiltrats radiologiques et de l'hyperéosinophilie sanguine en quelques jours sans aucune thérapeutique.

La surveillance doit être néanmoins soignée car la récurrence est fréquente, sous une forme bénigne ou plus grave.

B - PNEUMOPATHIE CHRONIQUE IDIOPATHIQUE A EOSINOPHILES
(PCIE) = MALADIE DE CARRINGTON

Cette affection a été décrite en 1960 par CHRISTOFORIDIS et MOLNAR, mais ses caractéristiques ont été précisées par CARRINGTON (12) en 1969, le nom de ce dernier restant associé au syndrome.

Cet auteur décrit l'association, chez neuf femmes blanches, d'un âge moyen de 50 ans, d'infiltrats pulmonaires progressifs, d'une éosinophilie sanguine inconstante, et d'anomalies histologiques consistant en une infiltration éosinophile des alvéoles et de l'interstitium.

L'aspect radiologique et la disparition très rapide des symptômes grâce au traitement corticoïde achèvent de caractériser ce syndrome (12).

Depuis 1969, les publications se multiplient et les cas publiés (avec histologie) dépassent maintenant la centaine.

En 1980, Anthoine (4) relevait environ 80 cas publiés avec études histologiques, essentiellement aux Etats-Unis.

Depuis, d'autres publications sont apparues :

. FOX (28)	3 cas	1980
. LAMY (44)	1 cas	1981
. RAMON (70)	2 cas	1983
. ANTHOINE (4)	1 cas	1983
. ANTHOINE (5)	2 cas	1984
. ROCTEUR (73)	1 cas	1985

. HOLLINGWORTH (38)	3 cas	1985
. BERTHIER (10)	1 cas	1986
. GILBERT (31)	1 cas	1986
. GILBERT (32)	1 cas	1989
. JEDERLINIC (42)	19 cas	1989
. MAYO (58)	6 cas	1989
. BANCAL (8))	11 cas	1989

Toutes ces observations permettent de dégager un certain nombre de critères cliniques, biologiques, radiologiques, histopathologiques, thérapeutiques et évolutifs, spécifiques de la maladie de CARRINGTON.

Quand ils existent, ils permettent d'en faire le diagnostic facilement sans se lancer dans des investigations inconsidérées. Ils doivent donc être bien connus afin d'instaurer le plus rapidement possible le seul traitement efficace : les corticoïdes ; et afin d'éviter l'apparition d'une décompensation respiratoire aiguë pouvant être mortelle (28, 48), ou l'installation d'une fibrose pulmonaire (28, 61).

1 - Critères épidémiologiques (8, 12, 30, 64, 65, 70) :

Il s'agit le plus souvent de femmes (2 femmes pour un homme), de race blanche, d'un âge moyen de 50 ans, bien qu'aucune tranche d'âge ne soit épargnée.

Un cas clinique concernant un enfant de 14 ans a été publié en 1986 par PATY (64).

Dans 50 p. cent des cas, on trouve des antécédents d'asthme. Dans ce cas, l'asthme est de déclaration tardive, quelques mois seulement avant l'apparition des signes systémiques

de la PCIE, s'opposant ainsi à l'ancienneté de l'asthme qui précède l'aspergillose bronchopulmonaire allergique et les angéites allergiques granulomateuses.

On constate aussi, dans la moitié des cas, un long passé de rhinite ou de polypose nasale, ainsi qu'une relative fréquence d'allergie médicamenteuse. Cette dernière est trouvée dans la moitié des cas de la série de PEARSON (65) en 1978, avec une notion d'allergie à la pénicilline.

Enfin, il est signalé dans la littérature, à plusieurs reprises, une désensibilisation précédant la PCIE sans qu'un rapport de cause à effet n'ait pu être affirmé (8, 12, 30).

2 - Critères cliniques (8, 12, 28, 43, 65, 70, 73, 81, 84) :

Le tableau clinique est celui d'une pneumopathie aiguë ou subaiguë de type infectieux, d'évolution prolongée sur plusieurs semaines (ce qui explique que le diagnostic soit souvent tardif) avec :

- . une altération de l'état général avec fièvre souvent élevée (39 à 40°), sueurs nocturnes, amaigrissement prolongé avec anorexie.
- . une toux sèche avec expectorations peu abondantes, mucoïdes
- . parfois des hémoptysies
- . une dyspnée, toujours présente, en général modérée, mais qui peut s'aggraver progressivement jusqu'à atteindre le stade d'une détresse respiratoire aiguë.

. un asthme est présent une fois sur deux, soit qu'il précède ou soit contemporain de la PCIE

. l'auscultation pulmonaire n'est guère spécifique, avec des râles crépitants en foyers, ainsi que des râles sibilants lorsqu'il existe un asthme associé.

L'atteinte extra-pulmonaire n'est qu'exceptionnelle. On retrouve dans la littérature :

- 7 cas de péricardite (8, 43, 84)
- 1 cas d'hépatite aigüe (81)
- 1 cas de cholestase hépatique (8)
- 1 cas de rhumatisme inflammatoire (84)
- 1 cas de diarrhée (84)
- 1 cas d'iridocyclite (75)
- 2 cas de vascularite cutanée (8, 13)
- 1 cas de névrite du SPE (84)
- 1 cas de parésie brachiale (84)
- 1 cas d'hémi-parésie droite (84)
- 2 cas de cancer colique révélé par une PCIE (6)

Au total, la symptomatologie clinique est pauvre et non spécifique. Le diagnostic de tuberculose pulmonaire est souvent évoqué ou celui de pneumopathie virale ou bactérienne.

Ainsi, le diagnostic de PCIE ne peut se fonder uniquement sur la clinique. Des examens paracliniques sont donc indispensables au diagnostic.

3 - Critères radiologiques (4, 5, 12, 21, 30, 73, 77) :

Ils sont pathognomoniques pour CARRINGTON et GAENSLER et pourraient suffire à eux seuls au diagnostic.

Ils sont retrouvés dans 75 p. cent des cas d'après GAENSLER (30).

L'image la plus typique est celle d'un "négatif photographique" de l'aspect habituel "en ailes d'ange" de l'œdème pulmonaire. Elle se caractérise par des opacités floues, extensives, confluentes, prédominantes à la périphérie des deux champs pulmonaires, accolées à la plèvre et respectant les régions hilaires, parfois unilatérales.

Un bronchogramme aérique peut être visible au travers de ces opacités.

Il n'y a donc pas de topographie lobaire ou segmentaire, mais le siège apical ou axillaire est habituel.

Ces images ne sont pas labiles.

Pour CARRINGTON et GAENSLER (30), cet aspect est si caractéristique de la PCIE, qu'il permet d'établir le diagnostic et autorise la corticothérapie d'emblée sans recourir à l'étude histologique.

D'autres images ont été décrites mais sont beaucoup plus exceptionnelles :

- . infiltrats arrondis à contours flous,
- . images d'atélectasie par bouchons muqueux,
- . aspect en "verre dépoli" par infiltration périhilaire de type interstitiel,
- . la réaction pleurale est exceptionnelle.

Un cas clinique de PCIE sans infiltrat radiologique visible a cependant été décrit (21).

Sous corticothérapie, les images régressent déjà au bout de 48 à 72 heures.

A l'arrêt du traitement, la réapparition des infiltrats est très fréquente, souvent aux mêmes endroits qu'initialement. Insuffisamment traitée, la PCIE peut évoluer vers une fibrose interstitielle diffuse, avec image en "rayon de miel" (30).

4 - Critères biologiques (4, 5, 12, 33, 45, 78, 84):

- Syndrome inflammatoire avec une vitesse de sédimentation souvent supérieure à 100 mm à la première heure.

- L'hyperéosinophilie sanguine est habituelle mais non obligatoire au diagnostic. Elle peut atteindre 10 à 80 p. cent des leucocytes, avec une hyperleucocytose généralement comprise entre 10 000 et 15 000/mm³.

CARRINGTON a rapporté des cas de PCIE prouvés histologiquement, sans éosinophilie sérique (12).

Ainsi, l'hyperéosinophilie sanguine, non indispensable au diagnostic de PCIE, donne lorsqu'elle présente toute son individualité au syndrome clinique et radiologique précédemment décrit; à condition toutefois que sa recherche soit faite avant ou à distance de toute corticothérapie (84).

- Dans 50 p. cent des cas, une élévation des IgE totales est observée et paraît corrélée au terrain atopique pré-existant, et surtout à la sévérité de l'asthme apparaissant avec la PCIE (8).

Pour certains, l'élévation du taux d'IgE totales est une constatation rare, contrairement aux infiltrats d'origine parasitaire ou fongique (33, 78).

La répétition du dosage, en cas de taux initial élevé, aurait un intérêt dans l'évaluation de la dose et de la durée du traitement cortisonique (33).

- L'absence de toute étiologie bactérienne, virale, médicamenteuse, parasitaire ou fongique, et de tout contexte de vascularite, d'hémopathie, de cancer, de sarcoïdose ou de tuberculose, sera également un élément indispensable au diagnostic. Un cas de bilharziose pulmonaire simulant

cliniquement et radiologiquement une PCIE a été décrit récemment par GRUNSTEIN (36).

Ainsi, devant un tel tableau clinique, radiologique et biologique à ce point caractéristique, il paraît justifié, même sans prélèvements histologiques pulmonaires, de faire un test de corticosensibilité. La réponse rapide à la corticothérapie est là aussi une caractéristique de la PCIE (28, 30, 78, 84). CARRINGTON affirme que la corticosensibilité spectaculaire est un argument pour distinguer la PCIE des angéites nécrosantes, sans avoir recours à la biopsie pulmonaire (12).

5 - Critères cytologiques du liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) (8, 18, 21, 22, 34, 50, 55, 67, 79, 84) :

Lorsque la clinique est atypique, que la biologie ne montre pas d'hyperéosinophilie sanguine (dans 30 p. cent des cas) et que l'image radiographique n'est pas caractéristique ou est normale, l'étude cytologique du LBA prend alors tout son intérêt ; facilitée depuis 1975 par l'apport de la fibroscopie.

Chez un sujet sain non fumeur (55) :

- . on recueille 150 000 cellules/ml
- . dont 85 à 90 p. cent de macrophages
- . 10 à 15 p. cent de lymphocytes
- . 1 à 2 p. cent de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles,
- . de rares cellules bronchiques

Chez un sujet sain fumeur (55) :

- . le nombre de cellules recueillies est plus

important : 300 000 à 450 000/ml

- . constitué presque exclusivement de macrophages
- . 1 à 2 p. cent de lymphocytes
- . 1 à 2 p. cent de polynucléaires neutrophiles

et éosinophiles.

Une éosinophilie inférieure à 10 p. cent n'a pas de valeur d'orientation diagnostique. Une éosinophilie comprise entre 10 et 40 p. cent oriente vers :

- . une fibrose interstitielle diffuse idiopathique,
- . Les pneumopathies d'hypersensibilité
- . L'asthme.

Une éosinophilie supérieure à 40 p. cent doit orienter vers une PCIE (79).

- Il semble exister une corrélation entre l'éosinophilie sanguine et celle du lavage broncho-alvéolaire (79).

Toutefois, il existe des cas très dissociés faisant ainsi discuter la possibilité de mécanismes chimiotactiques agissant de façon indépendante sur le compartiment sanguin et alvéolaire.

. Lorsqu'une lymphocytose élevée est observée conjointement à l'hyperéosinophilie, le pronostic de la PCIE prend une valeur péjorative, laissant présager une évolution vers la chronicité (8, 22).

Lors de la PCIE, l'éosinophilie sera toujours trouvée à un taux élevé, bien que les territoires lavés n'aient pas été forcément les territoires des infiltrats radiologiques (18, 21, 22, 50, 84).

DEJAEGHER a même rapporté un cas clinique de PCIE avec hyperéosinophilie au LBA, sans infiltrat radiologique décelable (21).

Cela témoigne d'une alvéolite diffuse à éosinophiles (84).

Ainsi, ces constatations renforcent la grande valeur diagnostique de l'étude cytologique du LBA dans le cadre de la PCIE, avec aussi une valeur pronostique.

Le LBA est aussi proposé comme moyen de surveillance dans l'évolution de la maladie.

En effet, après corticothérapie, on constate la disparition de l'éosinophilie. Sa réapparition laisse prévoir une rechute de la maladie, et conduit à augmenter les doses de corticoïdes.

Les contre-indications au LBA sont celles de la fibroscopie, et notamment les malades souffrant de cardiopathie ischémique instable.

Lors d'une hypoxémie inférieure à 50 mmHg, le LBA se fera sous oxygène en milieu de soins intensifs (55).

6 - Les critères histologiques (12, 15, 44, 49, 61) :

Ils ont été bien précisés par LIEBOW et CARRINGTON en 1969 par des biopsies pulmonaires, et confirmés ultérieurement par toutes les observations publiées.

- Les espaces alvéolaires sont comblés par un infiltrat formé de polynucléaires éosinophiles et de cellules mononuclées (cellules lymphocytaires, plasmocytaires, macrophages, pneumocytes de type II)

Il peut s'y associer un exsudat fibrino-protéique.

On rencontre parfois des cellules géantes multinuclées renfermant dans leur cytoplasme des granules de polynucléaires éosinophiles ou des structures cristalloïdes formées par fusion de cristaux centrogranulaires de polynucléaires éosinophiles.

- Les parois alvéolaires et les septa interalvéolaires sont infiltrés par des cellules inflammatoires où prédominent les polynucléaires éosinophiles.

- Les bronchioles distales peuvent être obstruées par des abcès formés par des agrégations denses d'éosinophiles. La paroi des bronchioles distales peut aussi être infiltrée par un oedème peu riche en éosinophiles, pouvant aboutir à une bronchiolite oblitérante (15, 49, 61).

- Les lésions vasculaires sont d'importance variable. Le plus souvent, elles se résument à une infiltration périvasculaire d'éosinophiles et de mastocytes. Dans certains cas, cette infiltration périvasculaire peut traverser la paroi vasculaire et pénétrer jusqu'au sous-endothélium.

Ces lésions vasculaires évoquent pour certains auteurs l'existence de formes histologiques de transition entre le PCIE et les vascularites pulmonaires ; et ce d'autant que des lésions granulomateuses pseudo-sarcoïdiques sont parfois présentes au cours d'authentiques PCIE (49).

- Il n'y a pas d'atteinte pleurale.

Ce qui fait la particularité anatomo-pathologique de la PCIE, c'est l'atteinte exclusive du parenchyme pulmonaire sans lésions vasculaires ni bronchiques importantes.

C'est pourquoi, il est inutile dans la majorité des cas de recourir à la biopsie pulmonaire, qui sera réservée aux cas qui s'écartent nettement du tableau schématique défini précédemment.

7 - Critères tomодensitométriques (31, 32).

On note au décours de l'affection des opacités linéaires concentriques au gril costal, d'avant en arrière, et n'appartenant à aucune structure pleurale ou scissurale.

Cet aspect semble pathognomonique de la PCIE.

8 - Critères fonctionnels respiratoires (4, 5, 31, 32, 48, 84) :

Mises à part les formes avec asthme qui donnent lieu à une aggravation des troubles ventilatoires obstructifs, les formes sans asthme donnent lieu à des troubles ventilatoires restrictifs (84).

Ce syndrome restrictif est plus ou moins sévère. La capacité de diffusion est souvent diminuée et les gaz du sang montrent une hypoxie (parfois inférieure à 50 mmHg) et une hypocapnie : Bloc alvéolo-capillaire (4, 5, 31, 32).

Des cas d'insuffisance respiratoire grave avec hypoxémie sévère nécessitant une assistance ventilatoire ont été décrits (48).

Après traitement cortisonique, toutes ces anomalies sont réversibles, contrairement à ce qui s'observe habituellement dans les autres atteintes interstitielles (4, 5).

Dans quelques cas, certains auteurs ont cependant signalé la persistance de signes fonctionnels par atteinte des petites voies aériennes après corticothérapie. Ils sont vraisemblablement liés à une bronchiolite oblitérante surajoutée (15, 28, 61).

9 - Critères évolutifs et thérapeutiques :

L'action spectaculaire de la corticothérapie a été soulignée par CARRINGTON dès l'individualisation de l'affection : ce qui en fait un test diagnostique de grande valeur et achève de caractériser la PCIE (12, 49, 66).

Cependant, quelques rémissions spontanées ont été signalées (12, 28, 30, 65). Mais l'évolution sans traitement

se faisant généralement vers des lésions fibrosantes irréversibles, le traitement des PCIE se justifie pleinement (28, 61).

Sous une dose moyenne de prednisone à 0,5 mg par kilogramme et par jour, la régression clinique et radiologique est remarquable (12, 49, 66, 77):

- . En 24 heures : la fièvre disparaît et en 48 heures la dyspnée régresse.
- . En dix jours, le nettoyage radiologique est appréciable. Il est habituellement complet en moins de deux mois.
- . En 48 à 72 heures, l'éosinophilie sanguine retrouve un taux normal.
- . Les épreuves fonctionnelles respiratoires (syndrome restrictif) s'améliorent plus lentement. Il peut même persister un trouble obstructif limité aux petites bronches : bronchiolite oblitérante (15).

Dans certains cas, l'asthme apparu lors de la PCIE persiste par la suite (65).

Pour TURNER et WARWICK (78), la sensibilité des PCIE à de faible dose de prednisone, permet leur différenciation diagnostique avec les infiltrats pulmonaires éosinophiles des vascularites.

Cette action spectaculaire des corticoïdes sur la PCIE serait liée à leur action éosinopénisante médullaire et périphérique, ainsi qu'à leur effet stabilisant de membrane empêchant la dégranulation des éosinophiles (28, 64, 70).

Il convient d'insister sur la durée du traitement qui doit se prolonger certainement au moins pendant un an (12) à dose très lentement régressive et sous surveillance

clinique, radiologique, biologique, fonctionnelle et pour certains avec l'aide de la cytologie du LBA.

On peut ainsi arriver à des doses d'entretien quotidiennes de 5 à 10mg de prednisone.

Si le traitement est arrêté précocément, les rechutes sont très fréquentes. On a alors intérêt à reprendre de petites doses de prednisone dès l'apparition de signes généraux (4, 5, 73).

Même avec un traitement bien conduit, les rechutes se rencontrent dans 30 p. cent des cas ; ce qui suppose une corticodépendance avec récurrence chaque fois que la corticothérapie est inférieure à une dose seuil (65).

Des rechutes sont aussi possibles à distance de l'interruption de la corticothérapie : des rechutes jusqu'à 15 ans d'évolution après arrêt de la corticothérapie ont été signalées (8).

Parfois, un asthme apparaît au décours de la maladie et devient corticodépendant (84).

Il a été rapporté une observation de PCIE dont le traitement corticoïde d'entretien a été réalisé de façon efficace par une corticothérapie inhalée (beclométasone) à raison de 1500 microgrammes par jour en trois prises (47). D'autres expériences témoignent de l'inefficacité de ce genre de traitement et il semble en fait que cette efficacité soit due essentiellement au fait que le patient présentait un asthme au décours de sa PCIE (29).

Deux observations de PCIE suivies d'une angéite de CHURG et STRAUSS ont aussi été décrites après plusieurs mois d'évolution (23).

Si habituellement, le pronostic est relativement bon, certaines formes peuvent être mortelles dans un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë s'installant après 8 mois d'évolution en moyenne (12, 25, 28, 42, 48).

Comme on le confirmera plus loin, ces formes aiguës de PCIE, semblent se différencier d'autres formes aiguës de poumons éosinophiles idiopathiques, dans leur mode d'apparition, leur réponse au traitement et leur évolution.

Ces dernières ont été décrites récemment par ALLEN (1) et BADESCH (7) en 1989 et individualisées sous le nom de "pneumopathie aiguë à éosinophiles".

10 - Physiopathologie (4, 5, 26, 60, 73) :

Elle reste encore fort obscure. Il est évident que l'éosinophile y joue un rôle majeur, et sa présence en abondance suggère la probabilité d'un conflit antigène-anticorps ; mais l'antigène reste parfaitement inconnu (4, 5).

Les altérations tissulaires pulmonaires sont produites par le relargage d'une grande quantité de granules éosinophiles. Les molécules impliquées sont les hydrolases des myéloperoxydases, des prostaglandines, la thromboplastine, la protéine basique (73).

L'hyperthermie observée serait liée à la production d'un pyrogène par l'éosinophile (73).

Mc. EVOY (60) dans une étude immunologique et en microscopie électronique, a suggéré qu'il s'agirait d'une atteinte immunitaire de type I. Il a décrit cinq cas avec élévation aiguë et brutale des IgE sériques, en même temps qu'une image histologique objectivant la rupture des membranes

cellulaires d'éosinophiles produisant de l'œdème interstitiel. Le développement des lésions est trouvé dans les régions du poumon les plus riches en mastocytes (26).

Ces constatations, faites chez des sujets atopiques, évoquent de façon certaine une réaction immunologique de type I (26).

ANTHOINE (5) évoque une réaction immunologique de type IV à médiation cellulaire. L'éosinophilie serait due à la libération de facteurs chimiotactiques et notamment l'ECF-A. Les lésions pulmonaires observées et la fièvre seraient dues à la dégranulation des éosinophiles avec libération d'hydrolases, de peroxydases, de thromboplastine, de prostaglandines.

Cette dégranulation pourrait être sous la dépendance d'IgE, car on n'a jamais trouvé ici d'immuns complexes.

Une réaction immunologique de type II et III semble devoir être écartée car il n'a jamais été trouvé d'activateur du complément (5).

C - SYNDROME HYPEREOSINOPHILIQUE (SHE)

HARDY et ANDERSON ont créé l'appellation en 1968 et CHUSID en a précisé les caractéristiques et les critères diagnostiques (14) :

- éosinophilie sanguine persistante à un taux supérieur à $1500/\text{mm}^3$ pendant au moins six mois,
- absence prouvée de toute cause connue d'hyperéosinophilie
- signes de localisation pluriviscérales.

Selon CHUSID, la fréquence de l'atteinte pleuro-pulmonaire est de 40 p. cent.

1 - Incidence :

Le SHE est une affection rare, survenant le plus fréquemment chez des sujets d'âge moyen et à nette prédilection masculine (14, 44, 57).

2 - Aspects cliniques :

La gravité clinique de ce syndrome est surtout représentée par l'atteinte cardiovasculaire et neurologique (31).

On observe :

- une altération de l'état général avec anorexie, amaigrissement, asthénie, de la fièvre,
- une atteinte pulmonaire souvent bénigne initialement, avec une toux sèche, mais pouvant évoluer vers la fibrose et une bronchopneumopathie obstructive. On peut également observer de véritables crises d'asthme (11).

Cette atteinte pulmonaire est décelée dans 40 p. cent des cas (14), mais les infiltrats radiologiques ne seraient visibles que dans un tiers des cas ; ils peuvent très bien représenter la manifestation initiale de la maladie (31, 44). En revanche, des épanchements pleuraux, consécutifs à la décompensation cardiaque ou à des embolies pulmonaires, sont plus fréquents (14).

- L'atteinte cardiaque, initialement décrite par LOEFFLER, sous le nom de "endocardite fibroblastique", est observée dans 50 p. cent des cas. Elle atteint surtout le ventricule gauche et l'orifice mitral et s'accompagne de thrombose murale et peut être à l'origine d'embolies (44). A ce stade, les lésions sont irréversibles et inaccessibles

à tout traitement. Des manifestations cardiaques telles que cardiomégalie, décompensation cardiaque, insuffisance mitrale, trouble du rythme ou de la conduction, seraient présentes dans 95 p. cent des cas (31).

L'atteinte cardiaque représente donc la gravité clinique du SHE. Sa recherche devra être systématique lors de toute éosinophilie prolongée. Cette enquête cardiaque se fera par échographie, ciné-angiocardio-graphie et éventuellement biopsie endocardique (77).

- L'atteinte neurologique s'observe dans 30 à 40 p. cent des cas. Elle peut correspondre à l'atteinte du système nerveux central (délire, confusion, crise comitiale, coma) souvent fatale, mais peut se limiter à une atteinte périphérique (séquelle d'accident vasculaire cérébral, neuropathie sensitive asymétrique) (11, 14, 31).

L'électroencéphalogramme montre habituellement des ondes lentes non localisées et la tomodynamométrie peut objectiver une atrophie cérébrale et/ou des zones de démyélinisation (11).

- Les atteintes cutanées surviennent dans 27 p. cent des cas et consistent en un rush maculopapulaire, un angio-œdème, des lésions pétéchiales ou hémorragiques (14).

Ces manifestations cutanées très polymorphes et non spécifiques, ne modifient pas le pronostic du SHE et ont une évolution parallèle à celle de l'éosinophilie (11).

- Les atteintes abdominales avec hépatomégalie sont trouvées dans 85 p. cent des cas, ainsi qu'une splénomégalie qui y est souvent associée (31).

Cette hépatomégalie est généralement secondaire à une insuffisance cardiaque droite ou entre dans le cadre d'un syndrome myéloprolifératif au même titre que la splénomégalie.

Des anomalies biologiques telles que cytololyse ou cholestase ne seraient observées que dans 14 p. cent des cas, ainsi qu'une diarrhée de malabsorption.

- Enfin, il faut souligner l'existence possible d'une atteinte rénale dans 20 p. cent des cas, avec urémie, protéinurie, cylindrurie, pyurie (14).

3 - Aspects biologiques (31) :

- Dans le sang, on observe une anémie sans thrombocytopenie, une hyperleucocytose, entre 10 000 et 30 000/mm³ en moyenne (avec des taux supérieurs à 50 000/mm³ dans 25 p. cent des cas) dont 30 à 70 p. cent d'éosinophiles.

- Dans la moelle, on observe aussi 25 à 75 p. cent d'éosinophiles.

- Le SHE devient de mauvais pronostic quand on note dans le sang périphérique une anémie avec basophilie, apparition de blastes et augmentation de la vitamine B₁₂, et dans la moelle, la présence d'une basophilie, l'excès de blaste, une myélofibrose et des anomalies cytogénétiques.

4 - Aspects étiopathogéniques (11, 31, 77) :

Le SHE comporte sans doute plusieurs affections d'étiopathogénies différentes :

- des hémopathies avec atteinte de la cellule souche médullaire responsable des leucémies éosinophiles.

- une origine allergique où l'hyperéosinophilie sanguine et tissulaire paraît secondaire à une étiologie inconnue.

Il n'existe pas de critère formel permettant de distinguer les deux affections, ce qui explique le regroupement dans l'ensemble SHE.

Néanmoins, une anomalie du caryotype des granulocytes sanguins et/ou médullaires, une prolifération basophile associée avec hyperhistaminémie, un taux anormalement élevé des phosphatases alcalines leucocytaires, une hypervitaminose B₁₂ avec hypertranscobalaminémie, évoquent une hémopathie et indiquent la nécessité d'un traitement intensif.

Il existe une corrélation entre le taux de vitamines B₁₂ et des transcobalamines et le pool total des neutrophiles et des éosinophiles : l'augmentation de la vitamine B₁₂ et des transcobalamines pourrait donc être le reflet du pool total des granuleux et notamment des éosinophiles dans les SHE (31).

Les mécanismes potentiels des lésions tissulaires provoquées par les éosinophiles sont probablement dus à l'infiltration in situ des éosinophiles, à la libération in situ et dans le sang des protéines basiques contenues dans les polynucléaires éosinophiles. Ces protéines basiques semblent être les médiateurs électifs des atteintes viscérales, chacune de ces protéines ayant peut-être une action délétère plus spécifique pour un organe (ECP et cœur, neurotoxine et système nerveux, MBP et bronches...).

Ces protéines induiraient en particulier des thromboses artérielles ou veineuses expliquant en grande partie les manifestations cliniques viscérales (11).

5 - Pronostic

L'évolution extensive de la maladie, les complications cardiaques entraînent un pronostic très sévère. Si on considère l'ensemble de la littérature, la mortalité serait de 77 p. cent à trois ans (31).

Cependant, le pronostic des SHE semble avoir été amélioré par l'institution précoce, dès les premiers signes d'atteinte systémique, d'une corticothérapie.

6 - Traitement (11, 31, 44, 77) :

En principe, seuls les SHE se compliquant d'atteintes viscérales sont justiciables d'un traitement ; c'est pourquoi il paraît important de faire régulièrement, par exemple une fois par an, une échographie cardiaque bidimensionnelle chez les patients asymptomatiques.

Si le traitement est décidé, il est logique de commencer par une corticothérapie. Dans le groupe de SHE secondaire une posologie de 0,5 à 1 mg par kilogramme et par jour suffit à normaliser l'éosinophilie en moins d'une semaine.

Si l'éosinophilie persiste malgré les corticoïdes, on est probablement en présence d'une variété myéloproliférative du SHE.

Les auteurs anglosaxons conseillent alors l'hydroxyurée.

Lorsque l'hydroxyurée ne donne pas de résultats, on peut utiliser la vincristine ou plus récemment l'étoposide

L'Héparine est un traitement adjuvant intéressant lorsqu'il existe une atteinte cardiaque.

Lorsqu'il existe une endocardite fibroblastique et que l'éosinophilie s'est normalisée après traitement, on peut proposer un remplacement valvulaire mitral ou tricuspide éventuellement associé à une décortication endocardique (selon la technique de Dubost).

7 - Conclusion

Ainsi, le SHE est une entité hétérogène correspondant

- . dans certains cas à une réaction "allergique" et corticosensible,
- . dans d'autres cas à un syndrome myéloprolifératif corticorésistant et plus ou moins rebelle aux antimétabolites.

D - PNEUMOPATHIE AIGUE A EOSINOPHILES (PAE):

- Des cas de PCIE avec manifestations de détresse respiratoire aiguë ont été rapportés depuis son identification, mais aucune étude de la gazométrie sanguine avec hypoxémie n'avait été mentionnée.

GAENSLER et CARRINGTON ont décrit un cas de PCIE dont l'évolution vers une insuffisance respiratoire aiguë a été mortelle (30).

Pour la première fois en 1981, LIBBY (48) décrit une observation d'insuffisance respiratoire aiguë avec hypoxémie sévère à 28 mmHg chez un patient porteur d'une PCIE évoluant depuis plusieurs mois. Le traitement par corticoïdes était efficace.

En 1986, IVANICK (40) rapporte deux cas semblables et WHITLOCK un cas (85).

La PCIE, décrite précédemment, est une entité reconnue depuis une vingtaine d'années, qui se caractérise par des critères cliniques, biologiques, radiologiques, histologiques (LBA et biopsie pulmonaire) et évolutifs bien définis (12).

Ainsi, devant un tel tableau clinique, l'évolution vers une insuffisance respiratoire aiguë ne doit pas faire méconnaître le diagnostic de PCIE. Ceci permettrait la

prescription précoce d'une corticothérapie, engendrant alors un pronostic favorable.

La réponse thérapeutique, bien que positive, est souvent retardée par rapport à la PCIE habituelle sans insuffisance respiratoire aiguë (40).

- Depuis 1986, (DAVIS (19)) et surtout depuis 1989 (ALLEN (1) et BADESCH (7)), plusieurs observations permettent semble-t-il, par analogie à la PCIE, de décrire une nouvelle affection répondant au nom de "Pneumopathie Aigüe à Eosinophiles" (PAE). Cette nouvelle entité nosologique entrerait dans le cadre des poumons éosinophiles idiopathiques et semble fortement se différencier du syndrome de LOEFFLER, du syndrome hyperéosinophilique, mais aussi de la PCIE.

La PAE paraît devoir, en conséquence, être rajoutée dans la classification de DURIEUX au chapitre des poumons éosinophiles idiopathiques.

Le diagnostic se fera par analogie à la PCIE et repose sur les critères suivants :

1 - Critères épidémiologiques :

Contrairement à la PCIE, la PAE ne touche pas préférentiellement les femmes blanches d'un âge moyen de 50 ans avec antécédents atopiques (1).

Dans les différents cas publiés on note une certaine variabilité de l'âge et du sexe (tableau N° IV)

Aucun antécédent d'asthme ou de terrain atopique n'ont été signalés pour ces différents cas.

2 - Critères cliniques (1, 7) :

Les signes cliniques (altération de l'état général, fièvre élevée, toux sèche, dyspnée d'effort, râles crépitants

TABLEAU N° IV

CRITERES EPIDEMIOLOGIQUES DES CAS PUBLIES

Références	Auteurs	Année	Sexe (F ou M)	Age (ans)
(19)	DAVIS	1986	M	42
(19)	DAVIS	1986	M	24
(7)	BADESCH	1989	M	21
(1)	ALLEN	1989	M	23
(1)	ALLEN	1989	M	64
(1)	ALLEN	1989	M	29
(1)	ALLEN	1989	F	20
(63)	NOIROT	1990	F	44
(34)	GREENBURG	1990	M	21
(51)	LLIBRE	1990	M	20

diffus à l'auscultation pulmonaire) sont identiques à la PCIE et non spécifiques.

Ils précèdent ici l'apparition d'une insuffisance respiratoire aiguë pendant une durée moyenne inférieure à un mois, alors que pour les PCIE cette durée est évaluée à huit mois (7,7 mois pour JEDERLINIC (42)).

Cependant, il a été aussi décrit de rares cas de PCIE dont les signes cliniques précédaient la poussée d'insuffisance respiratoire aiguë pendant une durée inférieure à un mois (49, 50). Là encore, il est tout de même noté des caractères différents de ceux observés lors de la PAE (1) :

- . L'évolution clinique est moins aiguë sans notion de risque vital,
- . Ils ne sont pas fébriles,
- . La PaO₂ est supérieure à 50 mmHg,

La PAE se présente, elle, toujours sous forme d'un tableau clinique sévère avec :

- . mise en jeu du pronostic vital,
- . hypoxémie inférieure à 50mmHg,
- . une fièvre élevée.

3 - Critères biologiques (1, 7, 19, 20) :

Comme pour la PCIE, l'hyperéosinophilie sanguine n'est pas constamment observée. Sa présence est un élément d'orientation diagnostique très important, mais son absence n'élimine en rien le diagnostic.

Il existe un syndrome inflammatoire marqué.

4 - Critères radiologiques (1, 7, 19, 63) :

La PAE est caractérisée par une infiltration alvéolo-interstitielle non systématisée, périphérique respectant les hiles, prédominante aux sommets, correspondant comme la PCIE à une image en négatif d'un oedème pulmonaire, mais ici cette infiltration est toujours bilatérale et symétrique.

5 - Critères histologiques du LBA (1, 7, 19, 20, 34, 79) :

Comme pour la PCIE, il existe une prédominance des polynucléaires éosinophiles (supérieure à 40 p. cent pour VELAY (79)). L'intérêt capital de l'étude cytolique du LBA pour le diagnostic précoce de la PAE sera discuté plus loin.

6 - Critères anatomo-pathologiques (19) :

La biopsie pulmonaire, lorsqu'elle est réalisée, confirme une alvéolite à éosinophiles. Mais, son indication reste très limitée dans ce contexte de détresse respiratoire aiguë (2).

7 - Critères thérapeutiques et évolutifs (1, 5, 19, 20) :

Sous corticoïdes, on assiste à une régression des signes cliniques et radiologiques, spectaculaire, mais tout de même retardée par rapport aux formes habituelles de PCIE sans insuffisance respiratoire aiguë.

Contrairement à cette dernière, la durée du traitement n'excède jamais quelques mois, et il n'est jamais observé de rechute clinique et/ou radiologique à l'arrêt de la corticothérapie, et à distance de cette dernière.

Ceci est une caractéristique fondamentale de la PAE.

8 - Diagnostic différentiel

a - avec les poumons éosinophiles d'étiologie déterminée et associés à une vascularite.

Comme pour la PCIE, toutes les causes de poumons éosinophiles devront être écartées : parasitaires, mycotiques, médicamenteuses, vascularites.

b - avec le syndrome hyperéosinophilique :

Pour ce dernier, d'après la littérature (11, 14, 26), l'infiltration pulmonaire n'engendrerait pas de poussée d'insuffisance respiratoire aiguë dans la phase initiale de la maladie et l'infiltration éosinophile polyviscérale suffit à faire le diagnostic différentiel.

c - avec le syndrome de LOEFFLER idiopathique :

Il est en général bénin, avec un tableau clinique mineur, il n'évolue jamais vers une insuffisance respiratoire aiguë et disparaît spontanément sans recours aux corticoïdes (52).

d - avec la PCIE :

Elle évolue peu fréquemment vers une insuffisance respiratoire aiguë avec hypoxémie sévère (42), contrairement à la PAE où cette évolution est constante (1, 7).

Lorsque la PCIE évolue vers l'insuffisance respiratoire aiguë, deux caractéristiques primordiales la différencient de la PAE :

* Période précédant la phase aiguë :

Soit la durée des signes cliniques pulmonaires est proche de 8 mois (7,7 mois d'après JEDERLINIC (42)).

Soit elle est, dans de rares cas, comme pour la PAE inférieure à un mois (40, 48, 85), mais alors on constate une évolution clinique moins aiguë, le pronostic vital n'étant pas engagé avec :

- . absence d'hypoxémie inférieure à 50 mmHg,
- . absence de fièvre (49, 50).

* Evolution sous corticoïdes :

Lors d'une PCIE, la corticothérapie doit être poursuivie pendant plusieurs années sous peine de voir apparaître des récurrences cliniques et/ou radiologiques. Même lorsque la corticothérapie est prolongée, des rechutes peuvent apparaître plusieurs années après son interruption (12, 42)

9 - Etiopathogénie :

La (ou les) cause (s) de la PAE reste mystérieuse. Seul BADESCH (7) et DAVIS (19) évoquent une réaction d'hyper-sensibilité localisée inhabituelle et intense. BADESCH (7) constate une certaine relation entre la durée d'exposition à un environnement poussiéreux et la réponse éosinophilique. Cette dernière, serait due à des facteurs éosinotactiques stimulés par des IgE (7).

L'antigène en cause reste toutefois inconnu.

10 - Synthèse des critères diagnostiques :

Les critères diagnostiques de la PAE paraissent donc bien précis et se résume à l'association des éléments suivants :

- aucun antécédent asthmatique ou atopique. Pas de tranche d'âge ou sexe particulièrement touché
- symptomatologie clinique pulmonaire avec altération de l'état général évoluant progressivement pendant une durée inférieure à un mois vers une détresse respiratoire aiguë, avec pronostic vital en jeu, une hypoxémie avec PaO₂ inférieure à 50 mmHg et une fièvre élevée.
- Aspect radiologique d'infiltration alvéolo-interstitielle non systématisée mais bilatérale, symétrique et prédominant aux sommets et en périphérie, correspondant à l'image en négatif d'un œdème pulmonaire décrit par CARRINGTON.
- La présence d'une hyperéosinophilie sanguine est un élément important d'orientation diagnostique, mais son absence n'élimine en rien la PAE (le polynucléaire éosinophile étant principalement une cellule tissulaire).
- Absence d'étiologie en rapport avec l'infiltration pulmonaire éosinophile (parasitaires, mycotiques, médicamenteuses ou vascularites)
- Présence, à l'étude cytologique et après centrifugation du liquide de LBA, d'un grand nombre et d'une majorité de polynucléaires éosinophiles (supérieur à 40 p. cent VELAY (79))..
- Efficacité remarquable du traitement corticoïde sur ce type d'insuffisance respiratoire aiguë (épreuve thérapeutique) sans rechute à l'arrêt de la corticothérapie, qui ne se prolonge jamais au delà de quelques mois.

OBSERVATION

Madame **ECO...** **Henriette** est une patiente d'origine française, âgée de 64 ans, ouvrière agricole à la retraite, qui n'a jamais quitté la France.

* Dans ses antécédents, on trouve :

- plusieurs bronchites successives il y a une dizaine d'années (mais depuis rien de bien notable sur le plan bronchopulmonaire)
- appendicectomie
- En 1983, cholécystectomie sur lithiase vésiculaire suivie d'un état anxiodépressif traité encore actuellement par Lorazepam (Temesta) 1,5 mg par jour et triazolam (Halcion) 0,50mg par jour.
- une hypertension artérielle traitée depuis plusieurs années par captopril (Lopril) 50 mg par jour
- une chondrocalcinose du genou gauche.

On ne relève pas d'antécédent d'asthme ou de terrain atopique.

Dans son environnement, il n'y a ni chien ni chat ; elle signale la présence de poules et de lapins.

* Histoire clinique :

Les premiers symptômes remontent huit jours après une vaccination antigrippale qui avait été réalisée vers le 4 novembre 1989.

Il est apparu une extinction de voix, une petite toux sèche, ainsi qu'une asthénie dans un contexte fébrile.

Son médecin traitant lui prescrit une antibiothérapie par amoxicilline et acide clavulanique (Augmentin) et un antitussif (Néocodion) qui se révèlent inefficaces.

En effet, après huit jours de traitement, la patiente est

toujours fébrile avec des poussées allant jusqu'à 40°C, la toux sèche persiste, il n'y a pas d'autre nouveau symptôme si ce n'est quelques céphalées. L'auscultation pulmonaire est muette.

Devant cette fièvre persistante, le médecin traitant demande un premier bilan biologique dont une numération formule sanguine montrant une hyperéosinophilie marquée à $9\ 960/\text{mm}^3$ avec hyperleucocytose à $29\ 300/\text{mm}^3$, une vitesse de sédimentation élevée à 58 mm à la première heure.

Une radiographie pulmonaire, réalisée le même jour, montre un infiltrat sous claviculaire droit d'allure séquellaire.

Une échographie abdominale est normale.

Des sérologies parasitaires (toxocarose, hydatidose, anguillulose, distomatose), une parasitologie des selles, un ECBU sont alors pratiqués et la patiente reçoit du flubendazole (Flumerval) en traitement d'épreuve.

Lors d'un contrôle radiologique pulmonaire effectué huit jours plus tard (le 29 novembre 1989), la patiente présente un malaise sans perte de connaissance et est alors dirigée sur le centre hospitalier de Cognac. Elle relate l'apparition d'une dyspnée progressive depuis 48 heures, avec aggravation depuis la veille au soir entraînant une insomnie.

* Au plan somatique, il est constaté une aggravation nette de l'état clinique avec accentuation du syndrome fébrile à 39°8 C, l'apparition d'une dyspnée avec polypnée à 40 cycles par minute, une cyanose des extrémités modérée, et de façon très nette des crépitants diffus dans les deux champs pulmonaires, surtout à gauche.

Elle présente une toux sèche, irritative.

La tension artérielle est à 180/80 mmHg, la fréquence cardiaque à 110 battements par minute, l'auscultation cardiaque est sans particularité, il n'y a pas de signe d'insuffisance cardiaque. Il n'est pas noté d'hépatosplénomégalie, les aires ganglionnaires sont libres.

La radiographie pulmonaire met en évidence un syndrome alvéolo-interstitiel diffus, bilatéral, symétrique, prédominant en périphérie respectant les hiles, réalisant l'aspect d'une pneumopathie "en ailes de papillon" avec bronchogramme aérique, comparable à l'image en négatif d'un œdème pulmonaire. (Photo N° 2 p. 95)

Parallèlement les gaz du sang montrent :

- . une hypoxémie majeure avec PaO₂ à 25 mmHg,
- . une normocapnie avec PaCO₂ à 44,6 mmHg,
- . la saturation en oxygène est abaissée à 38,9 p. cent
- . le Ph est relativement bas à 7,31,
- . les ions HCO₃⁻ sont à 23,8 mMol/l
- . Le taux des Bases Excess est à -2,1 mMol/l

Devant ce tableau clinique, la patiente est admise en service de réanimation.

* Une oxygénothérapie est immédiatement instituée, initialement à fort débit d'oxygène humidifié par sonde nasale (12 litres par minute).

Une tentative de ventilation en pression positive de fin d'expiration en ventilation spontanée (terme anglo-saxon = Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)) à l'embout buccal à plus 5 cm d'eau avec FiO₂ 0,6, a été instaurée devant l'aspect radiologique et la mauvaise réponse à l'oxygénation par sonde nasale. Elle a dû être rapidement interrompue, compte-tenu de sa mauvaise tolérance (polypnée et épuisement physique rapide).

L'oxygénation est alors poursuivie à 10 litres par minute au masque avec ballon réservoir assurant une FiO_2 proche de 0,8. Un relais antibiotique est aussi institué : remplacement de l'Augmentin par de l'érythromycine (Erythrocline) : traitement probabiliste d'une pneumopathie atypique.

* Un bilan étiologique est alors réalisé :

- . La numération formule sanguine confirme l'hyperleucocytose à $49\ 100/mm^3$ dont 77 p. cent d'éosinophiles ($37\ 800/mm^3$), soit une multiplication par quatre depuis huit jours du taux de polynucléaires éosinophiles circulants.

On constate aussi l'apparition d'une discrète anémie avec une hémoglobine à 10,3 g par litre, normochrome, normocytaire, régénérative ($234\ 000$ réticulocytes/ mm^3) avec une capacité totale de fixation diminuée, un coefficient de saturation normal et un fer sérique bas à 0,50 mg par litre.

- . Il existe un syndrome inflammatoire relativement marqué avec une vitesse de sédimentation à 65mm à la première heure, un fibrinogène proche de 5g par litre.

- . On note aussi une légère cytolyse hépatique (TGO = 41 UI/l TGP = 49 UI/l c'est à dire deux fois la normale) ainsi qu'une cholestase avec phosphatases alcalines à 442 U.I/l (deux fois la normale) et Gamma G.T à 93 U.I/l (trois fois la normale). Le bilan fonctionnel rénal montre une créatinine sanguine normale à 70 micromoles par litre avec élévation de l'urée à 13,02 micromoles par litre.

On relève encore une hypocalcémie à 4,1 mEq par litre avec phosphorémie normale et protidémie à 56 g/l.

- . Bilan immunologique : Le test de Coombs direct, la recherche d'anticorps antinucléaires et anti DNA par immunofluorescence sont négatifs.

Par contre, il existe une élévation du taux d'IgE à 860 U.I/ml (5,5 fois la normale).

. La recherche de bacillose est négative :

- L'intradermo-réaction à 10 U de tuberculine reste négative.
- Une série de trois tubages gastriques est réalisée sur trois jours successifs : l'examen direct et les cultures sur milieux spécifiques sont négatifs.

. Etude bactériologique :

- Trois examens cytobactériologiques des crachats montrent l'absence de germe pathogène.
- Un examen cytobactériologique des urines met en évidence un *Escherichia Coli* à 10 000 germes/ml.
- L'étude bactériologique des selles ne montre pas de germe pathogène.
- La culture bactériologique d'un cathéter ainsi que deux séries de trois hémocultures successives restent négatives.
- Les sérodiagnostics suivants sont aussi négatifs : légionnellose, *mycoplasma pneumoniae*, *chlamydiae*, HIV, cytomégalovirus, brucellose, psittacose, ornithose, syphilis.
- L'étude bactériologique du liquide de LBA montre une culture positive à *Streptococcus* non groupable, et à l'examen direct, une flore bactérienne peu abondante sans prédominance particulière.

. Etude parasitaire :

- La parasitologie des selles ainsi que les sérodiagnostics suivants sont négatifs : toxocarose, hydatidose, distomatose, ascaridose, trichinose, anguillulose.
- La recherche de *Pneumocystis carinii* dans le liquide de LBA est négative.

. Etude mycologique :

- Les sérodiagnostics des candidoses et aspergilloses sont négatifs,
- La mycologie des selles est négative,
- La mycologie du liquide de LBA est positive à *Candida Albicans*.

. La fibroscopie bronchique objective des sécrétions mucoïdes au niveau de la bronche souche droite et gauche. La muqueuse a un aspect rosé, les bords périphériques sont un peu inflammatoires.

. Etude cytologique du liquide de LBA : lors de la fibroscopie bronchique, un LBA a été réalisé au niveau de la bronche lobaire moyenne droite.

L'étude cytologique témoigne de la prédominance de nombreux polynucléaires éosinophiles, de la présence d'assez nombreux polynucléaires neutrophiles, de nombreuses hématies et cellules épithéliales des bronches et poumons.

. Biopsie transbronchique : elle est réalisée au niveau de la bronche lobaire inférieure gauche en poussant à l'aveugle la pince biopsique. La pièce biopsique témoigne seulement d'un aspect de bronchite chronique non spécifique. Le revêtement est cylindrique, pseudo-stratifié, régulier, les noyaux basaux sont normaux, les rapports nucléocytoplasmiques sont respectés. La partie superficielle du chorion prélevé est le siège d'une légère sclérose œdémateuse.

Aucun signe de malignité ou d'inflammation spécifique n'ont été rencontrés sur les fragments examinés.

. Biopsie musculaire : réalisée à la jambe droite, le fragment de muscle strié s'avère normal, dépourvu de remaniements inflammatoires.

. Myélogramme : La moelle examinée est de forte densité cellulaire (grade quatre) et les mégacaryocytes sont nombreux.

La lignée granulocytaire est abondante avec augmentation de la lignée éosinophile (environ 15 pour cent des éléments) mais sans anomalie de maturation. La lignée érythroblastique semble normale. Il n'y a aucune cellule suspecte.

Ainsi, ce myélogramme témoigne d'une réaction granuleuse éosinophile en rapport avec l'éosinophilie sanguine, non en faveur d'une hémopathie.

. Echographie cardiaque : elle montre une fonction ventriculaire gauche normale. Les cavités droites et gauches ne sont pas dilatées, le jeu valvulaire est normal. Il n'y a pas de trouble cinétique. On trouve une minime réaction péricardique.

* Au total, il s'agit d'une femme âgée de 64 ans, sans antécédent notable (et notamment asthmatique ou atopique), sans notion de voyage récent à l'étranger, qui présente depuis environ 15 jours :

- Une altération de l'état général franche avec syndrome fébrile marqué,

- Une symptomatologie pulmonaire faite d'une toux sèche, irritative, non hémoptoïque, associée à une extinction de voix et évoluant vers une dyspnée d'effort d'intensité croissante avec aux gaz du sang à l'entrée : une PaO_2 à 25 mm Hg, une $PaCO_2$ à 44,6 mmHg, une saturation en oxygène à 38,9 p. cent, malgré l'institution d'une antibiothérapie,

- Une hyperéosinophilie sanguine majeure (37 800/mm³) avec un syndrome inflammatoire marqué,

- Une radiographie pulmonaire évoluant en huit jours avec l'apparition d'un syndrome alvéolo-interstitiel diffus, bilatéral et symétrique, périphérique, respectant les hiles

et réalisant l'aspect d'une pneumopathie "en ailes de papillon" avec bronchogramme aérique,

- Prédominance de nombreux polynucléaires éosinophiles à l'étude cytologique du liquide de LBA,

- Des lésions histologiques pulmonaires non spécifiques, mais témoignant de l'absence de lésion de vascularite,

- Une enquête bactériologique, parasitologique, mycologique est négative. L'enquête immunologique ne montre qu'une élévation des IgE sériques,

- Intégrité fonctionnelle et anatomique des autres viscères, éliminant semble-t-il un syndrome hyperéosinophilique,

- La notion d'un traitement antibiotique (Augmentin) et antifongique (Flubendazole) institué avant l'hospitalisation, n'ayant pas modifié l'évolution clinique.

* Devant ce tableau, le diagnostic de pneumopathie chronique idiopathique à éosinophile (Maladie de CARRINGTON) a été évoqué.

La corticothérapie est débutée dès le 30 novembre avec 160 mg de méthylprednisolone (Solumédrol) par jour (soit 24 heures après son admission).

* L'évolution sous corticoïdes a permis de conforter cette hypothèse diagnostique.

En effet, on assiste à :

- . Une normalisation progressive de la température qui devient inférieure à 38°C à partir du 5 décembre (soit après cinq jours de corticothérapie),

- . une amélioration rapide de l'hématose sous oxygène à 10 l/mn au masque avec régression de la cyanose périphérique et amélioration (mais non normalisation) des gaz du sang (tableau N° V),

. une normalisation très rapide de la numération formule sanguine avec 24 heures après le début de la corticothérapie : 24 000 leucocytes/mm³ dont 2 400 éosinophiles/mm³, et 48 heures après : 12 100 leucocytes/mm³ dont 121 éosinophiles/mm³ (tableau N° VI).

. une diminution de la vitesse de sédimentation à 30 mm à la première heure le 3 décembre (65 mm le 29 novembre), et du taux d'IgE sériques à 368 U.I./ml le 3 décembre (860 U.I./ml le 29 novembre).

. une amélioration radiologique relativement rapide avec le 2 décembre : "nettoyage fragmentaire bilatéral avec constitution d'un bloc paracardiaque inférieur droit", et le 4 décembre "aération très satisfaisante avec persistance d'anomalies discrètes des deux sommets et notables dans la région sous hilare droite".
(Photo N° 3 p. 96)

L'état clinique de la patiente apparaissant stable, le 7 décembre son transfert en service de médecine est réalisé avec une dose journalière de 80 mg de Solumédrol. Dans ce service, le 11 décembre une tentative de réduction de la corticothérapie à 40 mg/j de Solumédrol engendre trois jours plus tard la réapparition d'une toux nocturne avec récurrence d'un syndrome fébrile à 38° C imposant le retour à une dose journalière de 60 mg. Malgré cela, on assiste à une altération des gaz du sang en air ambiant avec une PaO₂ à 55 mmHg.

Devant cette réponse positive mais partielle à la corticothérapie, cette patiente est confiée le 19 décembre au service de Médecine interne du Professeur LENG (CHU de Bordeaux). Un nouveau bilan étiologique (infectieux, parasitaire, mycotique, immuno-allergique, vascularite) s'est révélé négatif. L'évolution a été marquée

par une amélioration progressive sans modification des doses de Solumédrol.

Le diagnostic de Maladie de CARRINGTON (ou PCIE) est à nouveau évoqué et la sortie de la patiente est autorisée le 5 janvier 1990 (soit après un mois d'hospitalisation) avec une dose journalière à 40 mg de prednisolone (Solupred) (relais per os et dose instituée depuis le 28 décembre 1989 sans rechute clinique et radiologique et avec une stabilité de la PaO₂ à 70 mmHg).

Madame ECO... Henriette est revue en consultation externe le 15 janvier 1990. On constate une amélioration de l'état général avec un bon appétit et une prise de poids de 5 Kg (sans œdème). L'examen clinique est strictement normal ; il n'y a ni toux, ni expectoration.

Il semble persister une légère dyspnée d'effort lors d'une marche un peu rapide. La température reste stable à 37° 2C.

Le cliché pulmonaire montre la persistance d'un léger syndrome interstitiel prédominant aux deux bases.

Les gaz du sang montrent :

- . une PaO₂ à 84 mmHg,
- . une PaCO₂ à 41,6 mmHg,
- . une saturation en O₂ à 96,5 p. cent,
- . un pH à 7,42.

La consultation du 29 janvier 1990 ne montre pas de modification clinique. En revanche, on note une altération des gaz du sang avec une PaO₂ à 67 mmHg et normocapnie, ainsi que l'apparition d'un infiltrat sous-claviculaire gauche à la radiographie pulmonaire. La numération formule sanguine montre 15 600 leucocytes/mm³ (ce qui peut être un effet de la corticothérapie) avec absence de polynucléaire éosinophile.

La vitesse de sédimentation est de nouveau élevée à 60 mm à la première heure.

Ainsi, la dose journalière de Solupred est maintenue à 40 mg.

Le 9 février 1990, l'état clinique reste identique avec une nouvelle prise de poids de 2 kg avec un léger oedème du visage.

Le cliché pulmonaire montre la quasi-disparition de l'infiltrat sous-claviculaire gauche.

Les gaz du sang se sont améliorés avec une PaO₂ à 78 mmHg.

Ainsi la dose journalière de Solupred est diminuée à 30 mg.

Le 5 mars 1990, persistance d'une légère dyspnée d'effort sans autre signe clinique.

Les effets de la corticothérapie se font sentir puisque la patiente a encore pris 3 Kg atteignant 61 Kg.

Sur le plan radiologique, on constate la disparition totale de l'infiltrat du sommet gauche.

Les gaz du sang sont normaux, la numération formule sanguine montre 10 400 leucocytes/mm³ sans éosinophile, la vitesse de sédimentation s'est normalisée à 10 mm à la première heure.

La dose journalière de Solupred est de nouveau abaissée à 20 mg.

Le 3 avril 1990, la patiente ne présente plus de dyspnée d'effort.

L'examen clinique est strictement normal.

La dose journalière de Solupred est encore diminuée à 15 mg.

Le 7 mai 1990, la patiente va bien.

Les gaz du sang, la vitesse de sédimentation, la numération formule sanguine et la radiographie pulmonaire restent normaux.

La dose journalière de Solupred peut être abaissée à 10mg et un palier de deux mois à cette dose est prévu.

Le 6 juillet 1990, l'état général est toujours satisfaisant.

La patiente a retrouvé son poids initial à 59,5 Kg.

Elle ne présente aucune dyspnée.

La radiographie pulmonaire est normale. (Photo N°4 p. 96)

Au plan biologique, la vitesse de sédimentation est basse.

La numération formule sanguine ne montre pas d'hyperéosinophilie.

Il est alors proposé de diminuer la dose journalière de cortisone de 2 mg tous les mois.

Actuellement, la surveillance est poursuivie tous les mois.



PHOTO N° 1

21 Novembre 1989

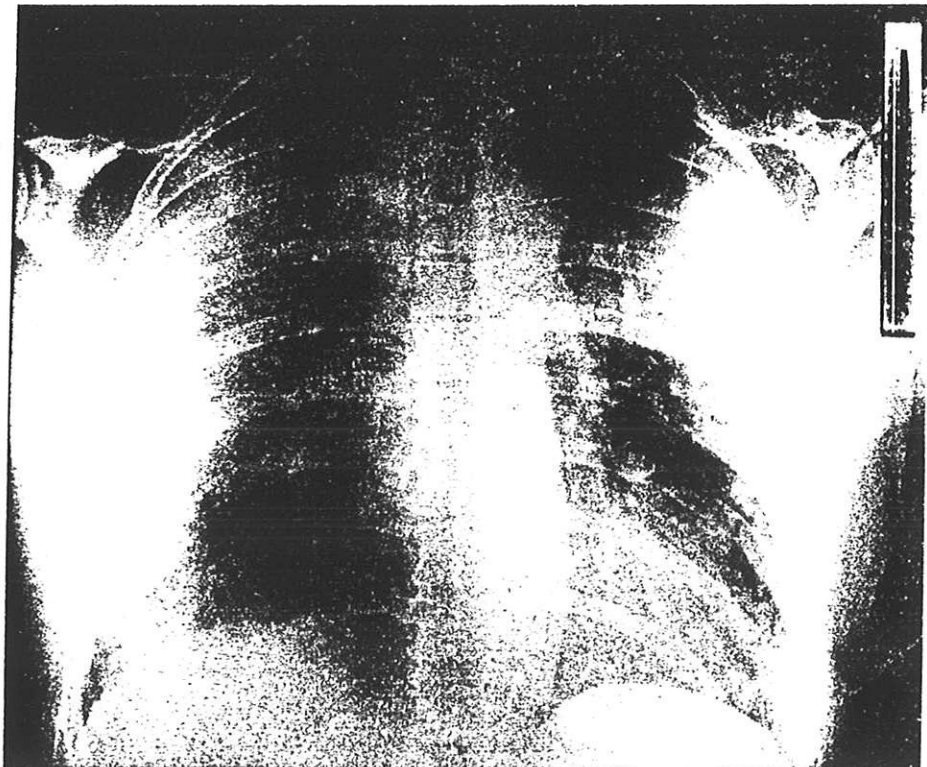


PHOTO N° 2

29 Novembre 1989



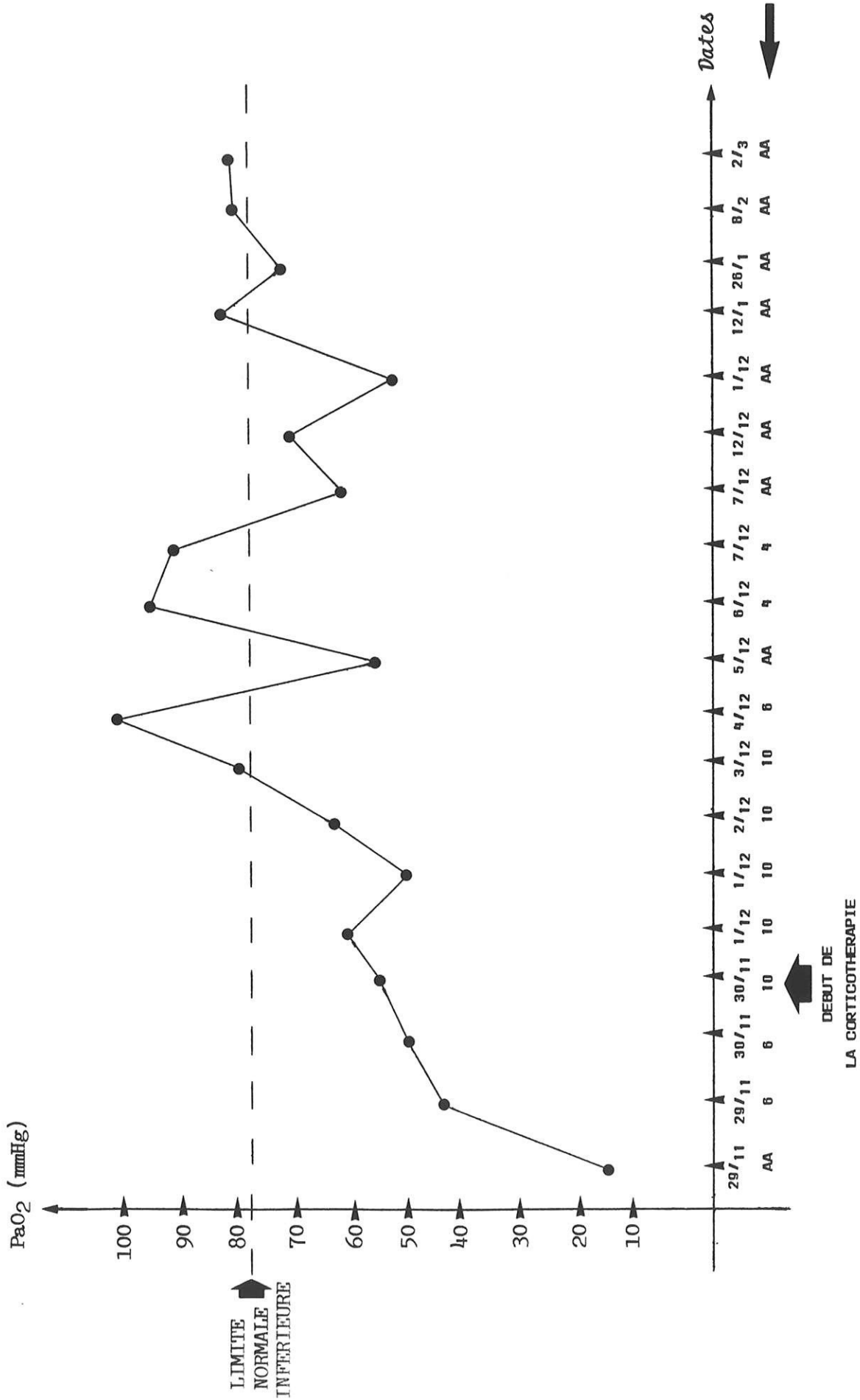
PHOTO N° 3
4 décembre 1989



PHOTO N° 4
6 juillet 1990

TABLEAU N° V

VARIATION DE LA PaO₂ EN FONCTION DE L'EVOLUTION

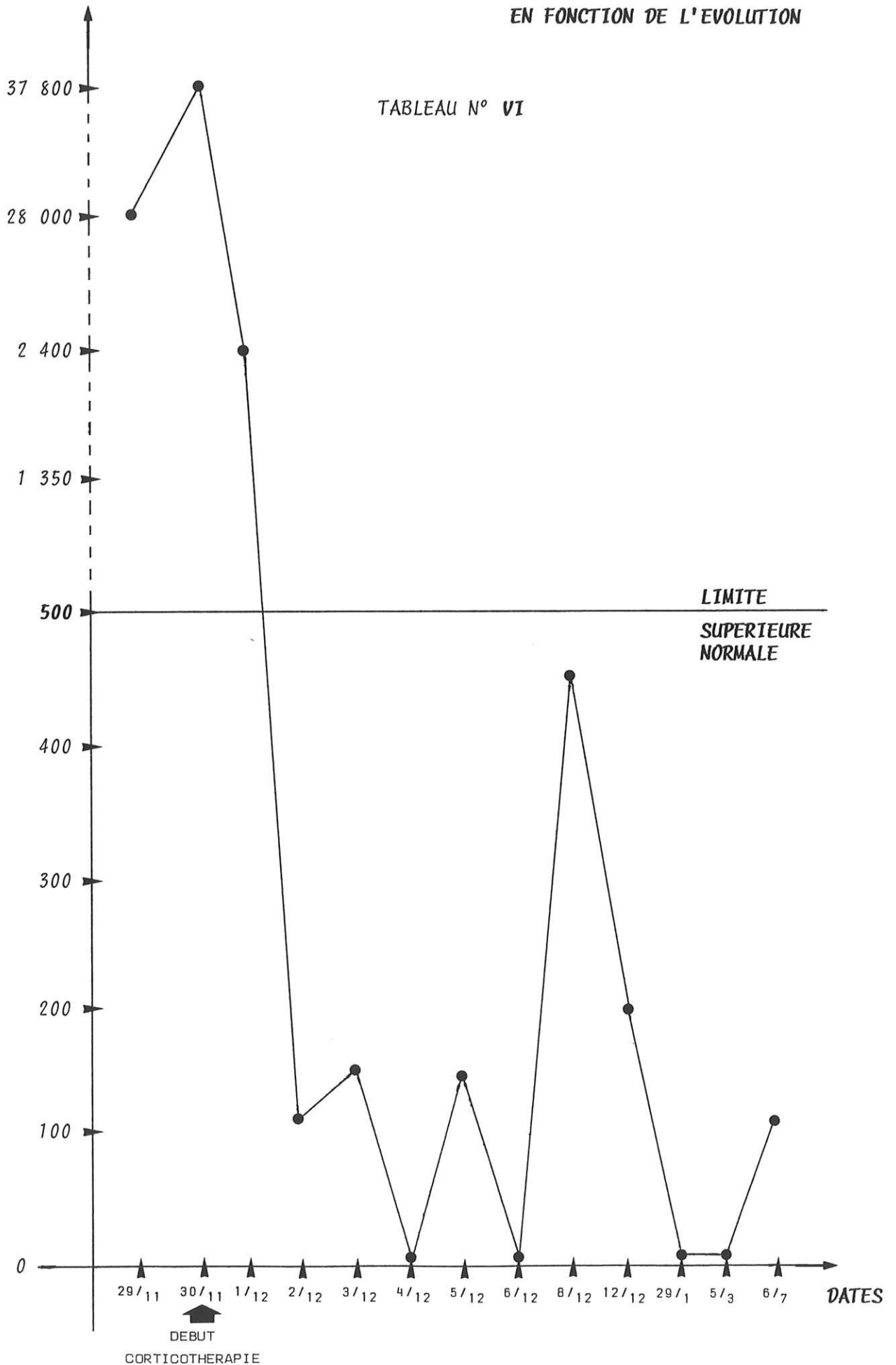


La limite normale inférieure correspond à la valeur moyenne de la PaO₂ Normale pour l'âge de la patiente moins 2 écarts types.

VARIATION DU NOMBRE DES
POLYNUCLEAIRES EOSINOPHILES
EN FONCTION DE L'EVOLUTION

Nombre de PE
par mm³

TABLEAU N° VI



D I S C U S S I O N

Après avoir étudié une possible réaction d'hypersensibilité sévère et localisée après vaccination antigrippale, on discutera de la place de cette observation au sein des Pneumopathies à eosinophiles et enfin sera abordé l'apport du LBA dans le diagnostic des Pneumopathies interstitielles hypoxémiantes sévères.

I - DIAGNOSTIC

1 - Réaction après vaccination antigrippale :

L'interrogatoire ne trouve qu'une vaccination antigrippale pratiquée dans les huit jours précédant les premiers symptômes respiratoires associés à une forte hyperéosinophilie.

Le vaccin antigrippal est une suspension de virus inactivé, cultivé sur embryon de poulet, semi-purifié et détruit par le formol ou les ultraviolets. Son innocuité est établie et il est modifié chaque année en fonction du contexte épidémiologique (9).

L'immunité apparaît de 10 à 15 jours après la vaccination et les rares manifestations cliniques décrites sont une réaction fébrile modérée associée ou non à des myalgies, exceptionnellement un syndrome de GUILLAIN-BARRE (9).

Quoiqu'il soit hautement purifié, le vaccin antigrippal peut conserver des traces de protéines de l'oeuf et/ou du virus.

Une prudence toute particulière s'impose chez le sujet allergique notamment aux protéines de l'oeuf (9).

Chez cette patiente sans antécédent allergique et en dehors de tout terrain atopique ou asthmatique, on

ne peut alors exclure formellement une réaction d'hypersensibilité immédiate au vaccin, compte-tenu de l'élévation des IgE totales observée.

Cette atteinte pulmonaire pourrait être une réaction d'hypersensibilité inhabituelle, sévère, et localisée, mais jusqu'à présent non mentionnée dans la littérature.

2 - Pneumopathies éosinophiles

a - Pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles (Maladie de CARRINGTON)

Il faut discuter également une pneumopathie hypoxémiante avec infiltration interstitielle à éosinophiles, idiopathique, apparaissant comme une forme aiguë de la maladie de CARRINGTON.

Les arguments en faveur reposent :

- . sur l'aspect radiologique fortement évocateur avec infiltrat alvéolo-interstitiel bilatéral, périphérique respectant les hiles, correspondant à une image en négatif d'un oedème pulmonaire (30).
- . sur la forte hyperéosinophilie sanguine ($37\ 800/\text{mm}^3$) associée à une nette prédominance des éosinophiles dans le liquide de LBA.
- . sur la négativité du bilan étiologique, infectieux, parasitaire, mycotique, médicamenteux ou de vascularite systémique.
- . sur la réponse thérapeutique rapide sous cortisone avec chute dans les 24 premières heures du taux d'éosinophiles sanguins de $37\ 800$ à $2\ 400/\text{mm}^3$, amélioration des images radiologiques et la correction de l'hypoxémie.

Par contre le mode d'apparition récent (inférieur à un mois), l'atteinte sévère avec tableau d'insuffisance respiratoire aiguë, l'hypoxémie inférieure à 50 mmHg et la fièvre élevée, ne plaident pas en faveur d'une pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles, même avec forme aiguë (1).

b - Pneumopathie aiguë à éosinophiles

Avec le recul de plusieurs mois, et en prenant en considération les données récentes concernant les poumons éosinophiles idiopathiques, il semble que le diagnostic de pneumopathie aiguë à éosinophiles puisse être retenu.

En effet, en reprenant la critique de cette observation dans le cadre des poumons éosinophiles, on trouve plusieurs éléments cliniques spécifiques de la pneumopathie aiguë à éosinophiles :

- . Absence d'antécédent asthmatique ou atopique,
- . brièveté d'apparition des premiers symptômes respiratoires évoluant vers une insuffisance respiratoire aiguë pendant une durée inférieure à un mois (17 jours chez cette malade).
- . évolution vers une insuffisance respiratoire aiguë avec pronostic vital mis en jeu par une hypoxémie sévère avec PaO₂ inférieure à 50 mmHg (25 mmHg dans cette observation) et une fièvre élevée (40°C).
- . un aspect radiologique montrant une infiltration alvéolo-interstitielle bilatérale et symétrique, périphérique respectant les hiles ; évoquant l'image en négatif d'un œdème pulmonaire.

. une hyperéosinophilie sanguine importante avec un syndrome inflammatoire biologique marqué.

. une prédominance des éosinophiles à l'étude cytologique du LBA. Bien que l'étude quantitative chez cette malade n'ait pas été chiffrée, elle confirme cependant le grand nombre de polynucléaires éosinophiles, prédominant par rapport aux neutrophiles.

. une négativité du bilan étiologique, infectieux, parasitaire, mycotique, médicamenteux ou vascularite systémique.

. intégrité des autres organes avec absence d'infiltration diffuse d'éosinophiles.

. efficacité remarquable du traitement corticoïde avec normalisation du taux des éosinophiles sanguins en 24 heures, amélioration clinique et correction de la PaO₂ au cinquième jour, disparition en une semaine des images radiologiques.

. absence de rechute clinique et/ou radiologique après plusieurs mois d'évolution.

Il a été toutefois noté une récurrence radiologique transitoire le 26 janvier 1990 sous forme d'un infiltrat sousclaviculaire gauche, mais cela a été constaté au cours des premières semaines de traitement (8ème semaine).

II - APPORT DU LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE DANS LE DIAGNOSTIC DES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES HYPOXEMIANTES :

. DAVIS (19) fut le premier en 1986 à décrire deux observations d'insuffisance respiratoire aiguë ayant nécessité une ventilation mécanique, avec infiltration alvéolaire à éosinophiles découverte après LBA et biopsie pulmonaire.

Aucun de ces patients ne présentait à l'évidence d'infection pulmonaire ou d'atteinte parasitaire et dans les deux cas la réponse thérapeutique après corticothérapie massive avait été rapidement favorable.

Il était en effet surprenant de retrouver une telle réponse cellulaire au LBA puisque les polynucléaires neutrophiles, et non les éosinophiles, étaient les cellules inflammatoires prédominantes jusque là retrouvées, dans les études tant animales qu'humaines, au cours des atteintes pulmonaires aiguës (19).

Dans l'étude du LBA de 11 patients présentant un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, d'étiologies diverses, WEILAND (83) retrouvait 68 p. cent de polynucléaires neutrophiles, alors que les éosinophiles ne représentaient que moins de 1 p. cent des cellules.

Le diagnostic étiologique précis dans ces deux observations n'avait pu être clairement défini. En effet aucun de ces patients ne présentait d'asthme, d'infection, de parasitose ou de vascularite systémique. Une pneumopathie chronique à éosinophiles pouvait être écartée compte-tenu de l'évolution habituellement chronique et l'absence de formes aiguës dans ce cadre. DAVIS évoquait enfin la possibilité d'une réaction pulmonaire sévère d'hypersensibilité, localisée et inhabituelle à une prise médicamenteuse ou à un antigène inhalé.

DAVIS évoque aussi le fait que la réaction neuro-endocrinienne au stress accompagnant les détresses respiratoires aiguës entraînent habituellement une chute du taux des éosinophiles circulants, contrairement à ce qui est observé ici.

. Ainsi pour DAVIS (19) et BADESCH (7), l'infiltration éosinophile alvéolaire, confirmée par étude cytologique du liquide de LBA et par la biopsie pulmonaire, doit orienter le diagnostic vers une pneumopathie éosinophile hypoxémiante et ainsi conduire à débiter un corticothérapie précoce ; contrairement à ce qui est habituellement admis par certains auteurs dans les syndromes de détresse respiratoire de l'adulte où les corticoïdes sont jugées inefficaces voir dangereux (19, 62).

. ALLEN (1, 2), GREIF (35) et GREENBURG (34) considèrent que la prédominance des éosinophiles à l'étude cytologique du liquide de lavage lors d'une insuffisance respiratoire aiguë suffit, sans avoir recours à la biopsie pulmonaire, à évoquer le diagnostic de poumon éosinophile ; et ainsi à débiter rapidement une corticothérapie. En effet l'existence d'une corrélation entre les éosinophiles du liquide de LBA et les éosinophiles du tissu pulmonaire biopsié a été récemment démontré par DEJAEGER (21, 22).

. Ainsi la biopsie pulmonaire ne semble plus se justifier lorsque l'éosinophilie du LBA est significative (40 p. cent pour VELAY (79)), car une biopsie pulmonaire chirurgicale est dangereuse chez ces patients en détresse respiratoire aiguë et la lésion biopsique (chirurgicale ou transbronchique) peut poser de graves problèmes de cicatrisation sous corticoïdes.

. LLIBRE (51) conteste lui, la corticothérapie d'emblée, justifiée seulement par la cytologie du LBA. Il considère que l'hyperéosinophilie du LBA n'est pas pathognomonique

des poumons éosinophiles idiopathiques. Elle peut être en effet retrouvée chez des patients porteurs de sarcoïdose, fibrose pulmonaire idiopathique, cancer, infection parasitaire, infection mycotique, infection par *pneumocystis carinii* (fréquente chez des patients porteurs du virus HIV (2, 51)). LLIBRE suggère que la corticothérapie ne devrait être débutée qu'une fois ces diagnostics différentiels éliminés.

. Pour ALLEN (2) l'insuffisance respiratoire aiguë des patients présentant une pneumopathie aiguë à éosinophiles ne permet pas d'attendre les résultats de cette enquête. En effet le pronostic vital est ici en jeu et nécessite une corticothérapie précoce.

Pour VELAY (79) il faut aussi considérer le taux d'éosinophiles du liquide de LBA qui, lorsqu'il est supérieur à 40 p. cent est spécifique d'un poumon éosinophile idiopathique.

. Enfin dans la littérature, seul IVANICK (40) en 1986, parmi six patients présentant une pneumopathie chronique à éosinophiles, rapporte deux formes avec insuffisance respiratoire aiguë qu'il considère comme étiologie possible de syndrome de détresse respiratoire de l'adulte. Les deux patients avaient répondu favorablement au traitement par méthylprednisolone.

C O N C L U S I O N S

La pneumopathie à éosinophiles est une cause rare de détresse respiratoire aiguë.

Par analogie avec la pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles (décrite par CARRINGTON (12) en 1969), ALLEN (1) puis BADESCH (7) ont individualisé en 1989 une nouvelle entité de pneumopathie interstitielle hypoxémiante à éosinophiles évoluant rapidement vers l'insuffisance respiratoire aiguë :

La Pneumopathie Aiguë à Eosinophiles (PAE).

Elle se caractérise par un tableau associant (1, 7) :

- . des signes respiratoires non spécifiques et de la fièvre rapidement évolutifs en quelques jours.
- . la radiographie est évocatrice avec des images de pneumopathie alvéolo-interstitielle diffuse, bilatérale, symétrique et prédominant en périphérie, évoquant l'image en négatif d'un œdème pulmonaire.
- . l'hypoxémie est sévère, constamment inférieure à 50 mmHg mettant en jeu le pronostic vital.
- . la biologie est remarquable par une hyperéosinophilie notable, constante dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire (supérieure à 40 p. cent d'après VELAY (79)) mais inconstante dans le sang.
- . la biopsie pulmonaire chirurgicale ou transbronchique n'est pas indispensable pour affirmer le diagnostic ; elle confirmerait l'existence d'une alvéolite à éosinophiles, mais son utilité est à mettre en balance avec le risque considérable qu'elle peut faire courir à des patients en détresse respiratoire aiguë (GREIFF (35) - ALLEN (2)).

L'observation rapportée dans ce travail est superposable en tous points aux cas de PAE déjà décrits dans la littérature (1, 7, 19, 34, 63).

L'absence d'antécédents allergiques, l'anamnèse, la clinique, la biologie et l'histologie permettent de douter des diagnostics d'allergie médicamenteuse, d'affection parasitaire ou mycologique et de vascularite systémique.

L'évolution est également rapidement favorable après corticothérapie précoce.

L'étiopathogénie de la PAE reste cependant encore mystérieuse.

DAVIS avance comme hypothèse étiologique des alvéolites à éosinophiles, une réaction locale d'hypersensibilité sévère et inhabituelle, à un médicament ou un antigène inhalé (19).

BADESCH en 1989 suggère également une réaction aiguë d'hypersensibilité à un antigène encore non déterminé à l'origine de la pneumonie aiguë à éosinophile qu'il individualise (7).

Un tel déterminisme pourrait mettre en cause la responsabilité du vaccin antigrippal, apparemment seul facteur déclenchant de la PAE décrite dans le présent travail.

Enfin, la PAE paraît dès maintenant suffisamment individualisée (ALLEN (1) - BADESCH (7)), bien que sa place nosologique au sein des Poumons à Eosinophiles puisse faire encore l'objet de discussions (NOIROT (63)). Il paraît alors souhaitable chez tout patient présentant une détresse respiratoire d'origine inconnue, de demander lors du LBA, que soit réalisée après centrifugation, l'étude des différentes lignées cellulaires.

La découverte dans ce contexte, d'une éosinophilie pulmonaire notable, justifie un traitement précoce par les corticoïdes (ALLEN (1, 2) - BADESCH (7) - DAVIS (19 - 20)) qui permettra d'améliorer rapidement l'état clinique, alors qu'il aurait été discuté en l'absence de ces données.

REFERENCES

- 1 - ALLEN J.N., PACTH E., GADEK J.E., DAVIS W.B.
*Acute eosinophilic pneumonia as a réversible cause
of non infectious respiratory failure.*
New. Engl. J. Med., 321 : 569 - 574, 1989
- 2 - ALLEN J.N., PACTH E. , GADEK J.E., DAVIS W.B
Acute Eosinophilic Pneumonia
N. Engl. J. Med., 322 : 636, 1990
- 3 - AMEUILLE P., THEOBALT E.
Infiltrats pulmonaires labiles juxtahilaires
Bull. Soc. Méd. Paris, 52 : 1321 - 1325, 1936
- 4 - ANTHOINE D., FRANCOIS M.C., SIMON B., PLAINDOUX A.,
STEFANI F., MONCHABLON B.
*La pneumopathie chronique à éosinophiles "dite de
CARRINGTON". A propos d'une observation originale.*
Ann. Med. de Nancy et de l'Est, 22 : 283 - 288, 1983
- 5 - ANTHOINE D., VINCENT M.A., CHARTRON P., ARBOIT- STEFANI F.,
PLAINDOUX A., VIGNAUD J.M.
La pneumonie chronique à éosinophiles de CARRINGTON.
Med. et Hyg., 42 : 1720 - 1727, 1984
- 6 - BACQ Y., OLIVER J.M., CARRE P., PORTIER G., RENJARD L.,
CHOUTET P.
Cancer colique révélé par une pneumopathie à éosinophiles.
Gastroentérol. Clin. Biol., 13 : 849, 1989
- 7 - BADESCH D.B., KING T.E., SCHWARZ H.I.
*Acute eosinophilic pneumonia : a hypersensitivity
phénomènon ?*
Am. Rev. Respir. Dis., 139 : 249 - 252, 1989

- 8 - **BANCAL C., SADOUN D., VALEYRE D., ROUCOU Y., CLERICI C., GEORGES R., BATTESTI J.P.**
Pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles.
Maladie de CARRINGTON.
La Presse Médicale, 18 : 1965 - 1698, 1989
- 9 - **BASTIN R., CHARMOT G., FROTTIER J., VILDE J.L.**
Maladies infectieuses et parasitaires
In. Traité de Médecine, GODEAU P.,
Ed. Flammarion Médecine Sciences,
Paris, Vol. 2 : 1455 - 1458, 1985
- 10 - **BERTHIER A., CORVASIER P., JOUET J.B., COSSART C., CAULET T., DUBOIS J.M.**
A propos d'un cas de pneumonie chronique à éosinophiles
de CARRINGTON associée à une granulomatose broncho-
centrique chez un asthmatique.
Rev. Pneumol. Clin., 42 : 160 - 163, 1986
- 11 - **BLETRY O., BODEMER C., GODEAU P.**
Syndrome hyperéosinophilique : aspects cliniques
Rev. Med. interne, 8 : 292 - 301, 1987
- 12 - **CARRINGTON C.B., ADDINGTON W.W., GOFF A.M., MADOFF I.M., MARKS A., SCHWABER J.R., GAENSLER E.A.**
Chronic eosinophilic pneumonia
New. Engl. J. Med., 280 : 787 - 798, 1969
- 13 - **CHAN N.H., BOYKO W.J., SCHELLENBERG R.R., COPLAND G.M., HOGG J.C.**
A case of eosinophilic pneumonia. Unusual immune complex
vasculitis in the skin.
Chest., 82 : 113 - 115, 1982

14 - CHUSID M.J., DALE D.C., WEST B.C., WOLFF S.M.

*The hypereosinophilic syndrome : analysis of 14 cases
with review of the literature.*

Medicine, 54 : 1 - 27, 1975

15 - CLERICI C., HUBERT D., KEMENY J.

*Pneumopathie fébrile dyspnéïsante chez une femme de
47 ans.*

Rev. Pneumol. Clin., 43 : 160 - 166, 1987

**16 - CROFTON J.W., LIVINGSTONE J.L., OSWALD N.C.,
ROBERTS A.T.M.**

Pulmonary eosinophilia

Thorax , 7 : 1 - 35, 1952

17 - CURSCHMAN H.

Allergic und eintleithung der lung entuberkulose.

Beitr. Klin. Tuberk., 1928 : 521 - 513, 1928

18 - DANIELE R.P., ELIAS J.A., EPSTEIN P.E., ROSSMAN M.D.

*Bronchoalveolar lavage : role in the pathogenesis,
diagnosis, and management of interstitial lung disease.*

Ann. Intern. Med., 102 : 93 - 108, 1985

19 - DAVIS W.B., WILSON H.E., WALL R.L.

Eosinophilic Alvéolitis in acute respiratory failure.

A clinical marker for a non infectious etiology.

Chest, 90 : 7 - 10, 1986

20 - DAVIS W.B.

Eosinophilic Alveolitis ?

Chest, 91 : 472 - 472, 1987

21 - DEJAEGER P., DERVEAUX L., DUBOIS P., DEMEDTS M.

Eosinophilic pneumonia without radiographic pulmonary infiltrates.

Chest, 84 : 637 - 638, 1983

22 - DEJAEGER P., DEMEDTS M.

Bronchoalveolar lavage in eosinophilic pneumonia before and during corticosteroid therapy.

Am. Rev. Respir. Dis., 129 : 631 - 632, 1984

23 - DE TOFFOL B., GAYMARD B., ADAM G., LARMANDE P., AUTRET A.

Pneumonie infiltrante chronique à éosinophiles suivie d'une angéite de type CHURG et STRAUSS.

Ann. Med. interne (Paris), 140 : 334 - 335, 1989

24 - DO - CAO - HUNG

La maladie de CARRINGTON dans le cadre des poumons éosinophiles.

Thèse Méd. Université Paris VII, 1983

25 - DURIEUX P., JAUBERT F., TCHERAKIAN F., LACRONIQUE J., RAYNAUD P., CHRETIEN J.

Pneumonie à éosinophiles prolongée avec insuffisance respiratoire aiguë.

Rev. Fr. Mal. Resp., 9 : 155 - 156, 1981

26 - DURIEUX P., SOLAL-CELIGNY P.

Poumon éosinophile : conceptions actuelles, démarches diagnostique et thérapeutique.

Rev. Fr. Mal. Resp., 9 : 5 - 26, 1981

27 - ENRIGHT T., CHUA S., LIM D.T.

Pulmonary eosinophilic syndromes

Ann. Allergy, 62 : 277 - 283, 1989

28 - FOX B., SEED W.A.

Chronic eosinophilic pneumonia

Thorax, 35 : 570 - 580, 1980

29 - FRIARD S., JAGOT J.L., CAUBARRERE I.

A propos du traitement de la pneumopathie chronique à éosinophiles.

La Presse Médicale, 18 : 1169, 1989

30 - GAENSLER E.A., CARRINGTON C.B.

Peripheral opacities in chronic eosinophilic pneumonia : the photographic negative of pulmonary edema.

Am. J. Roentgenol, 128 : 1 - 13, 1977

31 - GILBERT P., LAUWERS D., LECOMTE J., QUARRE J.P., THIRIAUX J.

Les pneumopathies idiopathiques à éosinophiles.

Rev. Med. Brux., 7 : 601 - 611, 1986

32 - GILBERT P., THIRIAUX J.

Syndrome de LOEFFLER versus maladie de CARRINGTON, un diagnostic différentiel parfois difficile.

Allerg. immunol., 21 : 5 - 11, 1989

33 - GONZALES E.B., HAYES D., WEEDN V.W.

Chronic eosinophilic pneumonia (CARRINGTON's) with increased serum IgE levels.

A distinct subset ?

Arch. intern. Med., 148 : 2622 - 2624, 1988

34 - GREENBURG M., SCHIFFMAN R., GEHA D.G.

Acute Eosinophilic Pneumonia.

N. Engl. J. Med., 322 : 635, 1990

35 - GREIF J., KIVITY S., STRUHAR D., TOPILSKY M.

Bronchoalveolar lavage : a useful tool in the diagnosis of eosinophilic pneumonia.

Isr. J. Med. Sci., 22 : 479 - 480, 1986

36 - GRUNSTEIN P., BROQUITE G., GAYET A.M., BAZELLY B., FOURET P.

Bilharziose pulmonaire à schistosoma mansoni simulant une maladie de Carrington.

Rev. Pneumol. Clin., 44 : 36 - 38, 1988

37 - HARDY W.R., ANDERSON R.E.

The hypereosinophilic syndrome

Ann. Intern. Med., 68 : 1220, 1229, 1968

38 - HOLLINGSWORTH J., KEELAN P., LINEHAN W.D.

Chronic eosinophilic pneumonia

Ir. J. Med. Sci., 154 : 115 - 119, 1985

39 - HOPEWELL P.C., MURRA J.F.

The adult respiratory distress syndrome

Annu. Rev. Méd., 27 : 343 - 356, 1975

40 - IVANICK M.J., DONOHUE J.F.

Chronic eosinophilic pneumonia : a cause of adult respiratory distress syndrome

South. Med. J., 79 : 686 - 690, 1986

41 - JEANNERET R., FAME F.

L'image radiologique de la broncho-pneumonie grippale.

Rev. Méd. Suisse Romande, 51 : 418 - 421, 1931

42 - JEDERLINIC P.J., SICILIAN L., GAENSLER E.A.

Chronic eosinophilic pneumonia. A report of 19 cases and a review of the literature.

Medicine, 67 : 154 - 162, 1988

43 - JOLOBE O.M.P., MELNICK S.C.

Asthma, pulmonary eosinophilia, and eosinophilic pericarditis.

Thorax, 38 : 690 - 691, 1983

44 - LAM-MY S., WEILLER P.J., CHARIN J, MONGIN M.

Diagnostic des pneumopathies prolongées à éosinophiles.

Sem. Hôp. Paris, 57 : 437 - 444, 1981

45 - LAMY P., ZUCK P., MARTINET Y.

Le poumon eosinophile.

Le Journal des Agrégés, 10 : 213 - 227, 1977

46 - LANHAM J.G., ELKON K.B., PUSEY C.D., HUGHES G.R.

*Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia :
a clinical approach to the CHURG-STRAUSS Syndrome.*

Medicine, 63 : 65 - 81, 1984

47 - LAVANDIER M., CARRE P., JANVOIE B.

*Traitement d'une pneumopathie à eosinophiles par une
corticothérapie inhalée.*

La Presse Médicale, 18 : 180, 1989

48 - LIBBY D.M., MURPHY T.F., EDWARDS A., GRAY G., KING T.K.C.

*Chronic eosinophilic pneumonia : an unusual cause
of acute respiratory failure.*

Am. Rev. Respir. Dis., 122 : 497 - 500, 1980

49 - LIEBOW D.A., CARRINGTON C.B.

The eosinophilic pneumonias.

Medicine, 48 : 251 - 285, 1969

50 - LIESKE T., SUNDERRAJAN E.V., PASSAMONTE P.M.

*Bronchoalveolar lavage and technetium⁹⁹- glucoheptonate
imaging in chronic eosinophilic pneumonia.*

Chest, 85 : 282 - 284, 1984

51 - LLIBRE J.M., TOR J., MILLA F.*Acute eosinophilic pneumonia.**New. Engl. J. Med., 322 : 634 - 635, 1990***52 - LOEFFLER W.***Zur differential diagnose der lungen infiltrierungen :
über flüchtige succedan-infiltratie (mit eosinophilie).**Beitr. Klin. Tuberk., 79 : 368 - 392, 1932***53 - MARCY T.W.***Eosinophilia in patients presenting with pulmonary
infiltrates and fever.**Semin. Respir. Infect., 3 : 247 - 257, 1988***54 - MARLAND P.***Le poumon éosinophilique parasitaire.**Rev. Fr. Mal. Respir., 3 : 451 - 468***55 - MARSAC J.***Intérêt du lavage broncho-alvéolaire en pathologie
pulmonaire.**Rev. Prat., 30 : 2951 - 2953, 1980***56 - MARTINET Y., FEINTRENIE X., LAMY P.***Le diagnostic des poumons éosinophiles.**Med. et Hyg., 40 : 4288 - 4296, 1982***57 - MARTINET Y., LAMY P.***Les poumons éosinophiles.**La Presse Médicale, 13 : 1833 - 1837, 1984***58 - MAYO J.R., MULLER N.L., ROAD J., SISLER J., LILLINGTON G.***Chronic eosinophilic pneumonia : C.T. findings in
six cases.**A.J.R., 153 : 727 - 730, 1989*

- 59 - Mc. **CARTHY D.S., PEPYS J.**
Allergic broncho-pulmonary aspergillosis
Clin. Allergy, 1 : 261 - 286, 1971
- 60 - Mc. **EVOY J.D.S., DONALD K.J., EDWARDS R.L.**
Immunoglobulin levels and electron microscopy in eosinophilic pneumonia.
Am. J. Med., 64 : 529 - 536, 1978
- 61 - **MORRISSEY W.L., GAENSLER E.A., CARRINGTON C.B., TURNER H.G.**
Chronic eosinophilic pneumonia.
Respiration, 32 : 453 - 468, 1975
- 62 - **NIEDERMEYER M.E., SHELLER J.R., BRIGHAM K.L.**
Pathogenesis of the adult respiratory distress syndrome.
In. : Simmons DH.
Ed. Current pulmonology, New York, Vol. 5 : 229 -254, 1984
- 63 - **NOIROT A., FLORIOT C., BOUTON B., BELACOUR J.L., WAGSCHAL G., DAUDAL P.**
Pneumonie aigüe à eosinophiles d'évolution fatale.
La Presse Médicale, 19 : 920, 1990
- 64 - **PATY E., DEBLIC D., SCHEINMANN P., JAUBERT F., PAUPE J.**
Le poumon éosinophile chez l'enfant.
Arch. Fr. Pédiatr., 43 : 243 - 248, 1986
- 65 - **PEARSON D.J., ROSENOW E.C.**
Chronic eosinophilic penumonia (CARRINGTON's) a follow-up study.
Mayo. Clin. Proc., 53 : 73 - 78, 1978

66 - PERRAULT J.L., JANIS M., WOLINSKY H.

Resolution of chronic eosinophilic pneumonia with corticoid therapy.

Ann. Intern. Med., 74 : 951 - 954, 1971

**67 - PESCI A., BERTORELLI G., MANGANELLI P., MORI P.A.,
STRINATI F., MARANGIO E., OLIVIERI D.**

Broncho alveolar lavage in chronic eosinophilic pneumonia. Analysis of 6 cases in comparaisn with other interstitial lung diseases.

Respiration, 54 : 16 - 22, 1988

68 - PRADALIER A., LUCE H., ROGER M.

Infiltrats pulmonaires avec hyperéosinophilie

Gaz. Med. de France, 87 : 4489 - 4499, 1980

69 - PRIN L.

L'éosinophile et ses fonctions.

LARC Médical, 4 : 257 - 267, 1983

70 - RAMON P., FOURNIER E., TONNEL A.B., GOSSELIN B.

Pneumonie chronique eosinophile : à propos de deux observations.

Poumon-Coeur, 39 : 83 - 86, 1983

71 - READER W.H., GOODRICH B.E.

Pulmonary infiltration with eosinophilia (PIE syndrome)

Ann. Intern. Med., 36 : 1217 - 1240, 1952

72 - REIGNEAU O.

Un poumon éosinophile

La Gazette Médicale, 97 : 19 - 20, 1990

- 73 - ROCTEUR J.L., CAUCHIE P., DE COSTER A., BERTRAND P.,
GOMPEL C., DEMANET J.C.**

Séance anatomo-clinique : pneumopathie chronique à éosinophiles.

Acta. Clin. Belg., 40 : 251 - 257, 1985

- 74 - ROSENBERG M.**

Clinical and immunologic criterias for the diagnosis of allergic broncho-pulmonary aspergillosis.

Ann. Intern. Med., 86 : 405 - 414, 1977

- 75 - SAN JOSE J., BLANCO M., SANCHEZ-PALACIOS A., RODRIGUEZ-PASCUAL L.**

A propos of a case of chronic eosinophilic pneumonia associated with iridocyclitis and bronchial asthma.

Allergol. Immunopathol. (Madr.), 13 : 525 - 530, 1985

- 76 - SCHEINMANN P., JAUBERT F., PAUPE J.**

Physiopathologie de l'éosinophilie.

Rev. Franç. Allergol., 19 : 43 - 56, 1979

- 77 - SOLAL CELIGNY P.**

Poumon éosinophile.

Encycl. Med. Chir., (Paris), Poumons,

6039 K¹⁰, 1982

- 78 - TURNER WARWICK M., ASSEM E.S.K., LOCKWOOD M.**

Cryptogenic pulmonary eosinophilia.

Clin. Allergy, 6 : 135 - 145, 1976

- 79 - VELAY B., PAGES J., CORDIER J.F., BRUNE J.**

Hyperéosinophilie du lavage broncho-alvéolaire. Valeur diagnostique et corrélations avec l'éosinophilie sanguine.

Rev. Mal. Resp., 4 : 257 - 260, 1987

- 80 - VERGNEGRE A., BONNAUD F., EICHLER B., GERMOUTY J.**
*Eosinophilie et poumon : physiopathologie, diagnostic
 étiologique, conduite à tenir.*
Rev. Med. Limousin, 13 : 207 - 212, 1982
- 81 - VERGNON J.M., VERNET G., COURT-FORTUNE I., POMMIER G.,
 GRIMAUD J.A., EMONOT A.**
*Pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles
 (PCIE) avec atteinte hépatique spécifique.*
Rev. Fr. Mal. Respir., 5 : 59 - 60, 1988
- 82 - VOISIN C., TONNEL A.B., JACOB M., THERMOL P., MALIN P.,
 LAMOUTTE C.**
*Infiltrats pulmonaires avec grande éosinophilie sanguine
 associés à une candidose bronchique.*
Rev. Franç. Allergol., 16 : 279 - 283, 1976
- 83 - WEILAND J.E., DAVIS W.B., HOLTER J.F., MOHAMMED J.R.,
 DORINSKY P.M., GADEK J.E.**
*Lung neutrophils in adult respiratory distress syndrome :
 clinical and pathophysiological significance.*
Am. Rev. Respir. Dis., 133 : 218 - 225, 1986
- 84 - WEYNANTS P., RIOU R., VERGNON J.M., VINCENT M., WIESENDANJER T.,
 CODIER J.F., BRUNE J.**
Pneumopathies chroniques idiopathiques à éosinophiles.
Etude de 16 cas.
Rev. Fr. Mal. Respir., 2 : 63 - 68, 1985.
- 85 - WHITLOCK W.L., TENHOLDER M.F.**
Eosinophilic alveolitis ?
Chest, 91 : 472, 1987

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	p.	15
HISTORIQUE	p.	17
LE POLYNUCLEAIRE EOSINOPHILE	p.	22
I - <u>ASPECT CYTOLOGIQUE</u>	p.	23
A - LE NOYAU	p.	23
B - LE CYTOPLASME	p.	23
C - LA MEMBRANE	p.	24
II - <u>CINETIQUE</u>	p.	26
III - <u>FACTEURS DE REGULATION DE LA CINETIQUE</u>	p.	27
A - AU NIVEAU CENTRAL	p.	27
1 - <i>Le lymphocyte T</i>	p.	27
2 - <i>L' éosinophilopoïétine</i>	p.	28
B - AU NIVEAU PERIPHERIQUE	p.	28
1 - <i>Facteurs éosinotactiques libérés dans les diverses réactions d' hypersensibilité</i>	p.	28
2 - <i>Facteurs d' origines diverses</i>	p.	29
IV - <u>ASPECT FONCTIONNEL</u>	p.	29
A - CAPACITES DE MOTILITE	p.	29
B - CAPACITES D' ENDOCYTOSE	p.	30
1 - <i>Phagocytose</i>	p.	30
2 - <i>Pinocytose</i>	p.	30

C - CAPACITE D'EXOCYTOSE	p. 30
1 - Polynucléaire éosinophile = cellule immunomodulatrice	p. 31
2 - Polynucléaire éosinophile = cellule effectrice cytotoxique	p. 31
V - <u>CONCLUSION</u>	p. 32
LES POUMONS EOSINOPHILES	p. 35
I - <u>D'ETIOLOGIE DETERMINEE</u>	p. 36
A - PARASITAIRES	p. 36
1 - <i>Syndrôme de LOEFFLER parasitaire</i>	p. 36
2 - <i>Syndrôme de Larva Migrans</i>	p. 39
3 - <i>Le poumon tropical</i>	p. 39
4 - <i>Conduite à tenir devant la suspi- cion d'une étiologie parasitaire</i>	p. 40
B - MYCOTIQUES	p. 42
1 - <i>L'aspergillose bronchopulmonaire allergique</i>	p. 42
2 - <i>Autres étiologies mycotiques</i>	p. 44
C - MEDICAMENTEUSES	p. 45
II - <u>ASSOCIES A UNE VASCULARITE</u>	p. 46
A - CERTAINES FORMES DE PERIARTERITE NOUEUSES	p. 46
B - L'ANGEITE DE CHURG ET STRAUSS	p. 48
C - L'ANGEITE D'HYPERSENSIBILITE DE ZEEK	p. 50
III - <u>IDIOPATHIQUE</u>	p. 51
A - PNEUMOPATHIE TRANSITOIRE IDIOPATHIQUE A EOSINOPHILES = SYNDROME DE LOEFFLER	p. 52
1 - <i>Cliniquement</i>	p. 52

2 - Radiologiquement	p. 52
3 - Biologiquement	p. 53
4 - Eprouves fonctionnelles respiratoires	p. 53
5 - Aspect anatomo-pathologique	p. 53
6 - Evolution	p. 53
B - PNEUMOPATHIE CHRONIQUE IDIOPATHIQUE A EOSINOPHILES : MALADIE DE CARRINGTON	p. 54
1 - Critères épidémiologiques	p. 55
2 - Critères cliniques	p. 56
3 - Critères radiologiques	p. 57
4 - Critères biologiques	p. 59
5 - Critères cytologiques du liquide de lavage broncho-alvéolaire	p. 60
6 - Critères histologiques	p. 62
7 - Critères tomodensitométriques	p. 63
8 - Critères fonctionnels respiratoires	p. 64
9 - Critères évolutifs et thérapeutiques	p. 64
10 - Physiopathologie	p. 67
C - SYNDROME HYPEREOSINOPHILIQUE	p. 68
1 - Incidence	p. 69
2 - Aspects cliniques	p. 69
3 - Aspects biologiques	p. 71
4 - Aspects étiopathogéniques	p. 71
5 - Pronostic	p. 72
6 - Traitement	p. 73
7 - Conclusion	p. 73
D - PNEUMOPATHIE AIGUE A EOSINOPHILES	p. 74
1 - Critères épidémiologiques	p. 75
2 - Critères cliniques	p. 75

3 - Critères biologiques	p. 77
4 - Critères radiologiques	p. 78
5 - Critères cytologiques du liquide de lavage broncho-alvéolaire	p. 78
6 - Critères anatomo-pathologiques	p. 78
7 - Critères évolutifs et thérapeutiques	p. 78
8 - Diagnostic différentiel avec :	p. 79
a - Poumons éosinophiles d'étiologie déterminée	p. 79
b - Syndrome hyperéosinophilique	p. 79
c - Syndrome de LOEFFLER idiopathique	p. 79
d - Pneumopathie chronique idiopathique à éosinophile	p. 79
9 - Etiopathogénie	p. 80
10 - Synthèse des critères diagnostiques	p. 81
OBSERVATION	p. 82
DISCUSSION	p. 99
I - <u>DIAGNOSTIC</u>	p. 100
A - REACTION APRES VACCINATION ANTIGRIPPALE	p. 100
B - PNEUMOPATHIES EOSINOPHILES	p. 101
1 - Pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles (Maladie de CARRINGTON)	p. 101
2 - Pneumopathie aiguë à éosinophiles	p. 102
II - <u>APPORT DU LIQUIDE DE LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE DANS LE DIAGNOSTIC DES PNEUMOPATHIES INTERSTICIELLES HYPOXEMIANTES SEVERES</u>	p. 103

CONCLUSIONS

p. 107

REFERENCES

p. 111

ABREVIATIONS

The first part of the document discusses the importance of maintaining accurate records of all transactions. It emphasizes that every entry should be supported by a valid receipt or invoice. This ensures transparency and allows for easy verification of the data.

In the second section, the author outlines the various methods used to collect and analyze the data. This includes both primary and secondary data collection techniques. The analysis focuses on identifying trends and patterns over time, which is crucial for making informed decisions.

The third part of the document provides a detailed breakdown of the results. It shows that there has been a significant increase in sales volume, particularly in the online channel. This is attributed to the implementation of the new marketing strategy and the improved user experience on the website.

Finally, the document concludes with a set of recommendations for future actions. It suggests continuing to invest in digital marketing and exploring new product lines. The author also notes that regular audits and updates to the data collection process are necessary to maintain the accuracy and relevance of the information.

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 parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 66

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Après un rappel sur l'historique des atteintes pulmonaires avec hyperéosinophilie, et sur la physiologie du polynucléaire éosinophile, sont décrites les différentes entités des Poumons Eosinophiles (d'étiologie déterminée, associés à une vascularite systémique, et idiopathiques).

A partir d'une observation de Pneumopathie interstitielle hypoxémiant avec insuffisance respiratoire aiguë associée à une hyperéosinophilie sanguine et alvéolaire, ce travail discute son intégration au sein d'une nouvelle entité nosologique : la Pneumopathie Aiguë à Eosinophiles (PAE).

Devant toute insuffisance respiratoire aiguë, d'étiologie indéterminée, avec hypoxémie sévère et des signes radiologiques évocateurs, associée à une hyperéosinophilie sanguine ainsi qu'à l'étude cytologique du liquide de lavage broncho-alvéolaire, ce diagnostic devrait être évoqué.

La découverte d'une hyperéosinophilie au LBA dans un tel contexte engageant le pronostic vital, justifierait l'administration précoce de corticoïdes avec une réponse thérapeutique remarquable alors qu'elle aurait été discutée pour d'autres étiologies d'atteinte pulmonaire aiguë.

MOTS CLEFS :

- Poumons Eosinophiles
- Polynucléaire Eosinophile
- Pneumopathie Aiguë à Eosinophiles
- Lavage Broncho-alvéolaire
- Insuffisance Respiratoire Aiguë