

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS	4
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	9
INTRODUCTION.....	10
GENERALITES	14
I. Le PNE : RAPPEL PHYSIOLOGIQUE	
1. Définition.....	15
2. Structure :	15
3. Le circuit des PNE:	17
II. Classification.....	20
OBJECTIFS	35
I. L'Objective principal :.....	36
II. L'objectif secondaire :	36
MATERIELS ET METHODES	37
1. Conception de l'étude :	38
2. Patients :.....	38
a. Critères d'inclusion :.....	38
b. Critères d'exclusion :.....	38
c. L'échantillon étudié :	38
3. Méthodes	38
a. Déroulement de l'étude	38
b. Recueil des informations sur une fiche d'exploitation (voir annexe 1) :	39
c. Etudes statistiques :.....	40
RESULTATS	42
1. Caractères généraux de la population :.....	42
a. Selon l'Age	42
b. Selon l'habitat.....	43
c. Selon les antécédents.....	45
2. Caractères de l'éosinophilie:.....	48
3. Les circonstances de découverte d'éosinophilie	51
4. La symptomatologie associée	52

5. Les étiologies de l'éosinophilie :	54
a. La prévalence des différentes étiologies	54
b. Les dermatoses associées à une éosinophilie :.....	55
i. Les DBAI.....	55
ii. Les causes Immuno-allergiques.....	58
iii. La pathologie tumorale.....	62
iv. Autres étiologies	62
v. Les éosinophilies de découverte fortuite	62
vi. Les étiologies d'éosinophilie retenues :.....	63
6. Exploration d'éosinophilie	65
a. Bilan de retentissement.....	65
b. Bilan étiologique	66
7. Devenir des patients : l'évolution d'éosinophilie	69
DISCUSSION	70
1. Caractéristiques de la population :	73
2. Caractéristiques de la éosinophilie :	7374
3. Principaux Résultats	75
I. Les signes clinique.....	: 75
II. Les grands cadre diagnostics :	76
1. Toxidermie et DBAI.....	77
2. Pathologie tumorale :	78
3. Les maladies du système et vascularites	79
4. Causes parasitaires :	79
5. L'éosinophilie non expliqué :	81
6. L'éosinophilie négligée :	81
III. Le bilan de retentissement et les complications viscérales :	83
CONDUITE À TENIR PRATIQUE	84
CONCLUSION	92
RESUME	95
ANNEXE.....	99
REFERENCES.....	105

LES ABREVIATIONS

ADN	: acide désoxyribonucléique
AEC	: absolute eosinophil count
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
ANCA	: anti-neutrophil cytoplasmic ab)
APC	: antigen-presenting cells
AVK	: antivitamines K
C-C	: chemokine
CCL	: chemokine ligand
CCR	: chemokine receptor
CD	: cluster of differentiation
CMH	: complexe majeur histocompatibilité
CPK	: créatine phosphokinase
CR	: coagulation increases neutrophil
CRP	: protéine C-réactive
DA	: dermatite atopique
DBAI	: Les dermatoses bulleuses auto-immunes
EBA	: épidermolyse bulleuse acquise
ECG	: électrocardiogramme
ECP	: eosinophilic cationic protein
EDN	: la neurotoxine dérivée de l'éosinophile
EFR	: exploration fonctionnelle respiratoire
EPO	: eosinophil peroxidase

EPX	: eosinophil peroxidase
G-CSF	: Granulocyte Colony Stimulating Factor
GM-CSF	: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HE	: hyperéosinophilie
HTA	: hypertension artérielle
ICAM-1	: intercellular adhesion molecule
ICOG	: International Cooperative Working Group on Eosinophil. Disorders
Ig	: immunoglobuline
IgE	:Immunoglobuline E
IRC	: insuffisance rénale chronique
LDH	: lactate déshydrogénase
LEL	: leucémie éosinophile chronique
LFA-1	: leukocyte function adhesion antigen-1
LIF	: Leukemia inhibitory factor,
LT	: lymphocyte T
MBP	: major basic protein I
MGG	May Grünwald Giemsa
MIP	: macrophage inflammatory protein
MST	: maladies sexuellement transmissibles
NFS	: numération de la formule sanguine
NGF	: nerve growth factor
NK	: Natural Killer cell
PAF	: platelet activating factor
PB	: Pempigoïde bulleuse,
PDGFR	: Platelet-derived growth factor receptor
PEC	: prise en charge

PG	: pemphigoïde gestationis
PNE	: polynucléaire éosinophile
PNN	: polynucléaire neutrophile
PS	: pemphigus superficiel
PV	: pemphigus vulgaire
RANTES	: regulated on activation normal T cell expressed and secreted
ROS	: reactive oxygen species
SCF	: stem cell growth factor
SHE	: syndrome hyperéosinophile
SHE-M	: syndrome hyperéosinophile myéloïde
SHE-L	: syndrome hyperéosinophile lymphoïde
TDM	: tomodensitométrie
Tfh	: T follicular helper
TGF	: Transforming growth factor
Th	: T helper cells
VCAM-1	: vascular cell adhesion molecule
VIH	: virus de l'immunodéficience humaine
VLA	: very late antigen
VS	: Vitesse de sédimentation
µL	: Microlitres

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : L'aspect du PNE au microscope optique et électronique

Figure 2 : Figure illustrant schématiquement les grandes étapes de l'éosinopoèse

Figure 3 : La Maturation et la migration tissulaire des éosinophiles d'après Rothenberg et al.

Figure 4 : Les différents récepteurs de surface du PNE et leur molécules d'interactions

Figure 5 : Les interactions cellulaires entre le PNE et les autres cellules de l'environnement

Figure 6 : L'interaction du PNE avec les cellules immunitaires de l'environnement

Figure 7 : Le schéma illustrant les différentes étapes de la physiopathologie des PNE depuis la genèse au niveau médullaire jusqu'à LA migration et L'interaction tissulaire.

Figure 8 : La répartition des patients selon leur sexe dans notre étude

Figure 9 : La répartition en fonction des tranches d'âge

Figure 10 : La répartition des patients en fonction de la provenance

Figure 11 : Le taux éosinophilie en fonction des tranches d'âge

Figure 12 : Les valeurs de l'éosinophilie de l'ensemble des malades en fonction de l'âge

Figure 13 : La répartition des patients selon le taux éosinophilie (/ μ l)

Figure 14 : Les circonstances de découverte de l'éosinophilie

Figure 15: La répartition des signes fonctionnels dermatologiques chez les patients.

Figure 16: La répartition des DBAI dans notre série

Figure 17 : Éosinophilie moyenne en fonction du type de DBAI, avec minimum, maximum, et écart type.

Figure 18 : Le taux d'éosinophilie en fonction de l'âge dans la catégorie des DBAI

Figure 19 : L'évolution des patients du groupe DBAI

Figure 20 : La répartition des cas de toxidermie selon le type

Figure 21 : La Recherche de retentissement en fonction du taux d'éosinophilie

Figure 22 : La fréquence de réalisation de chaque bilan étiologique

LITRE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les protéines cationiques du PNE, et leurs propriétés principales.

Tableau 2 : Classification des différents troubles éosinophilie proposé par Valent.

Tableau 3 : Résumant des définitions du Groupe de travail international sur les troubles éosinophiles (ICOG-EO), et des critères de diagnostic des troubles éosinophilliques.

Tableau 4 : Tableau illustrant les définitions proposé par et Valent et al, pour les différents hyperéosinophilies.

Tableau 5 : Les différentes définitions de éosinophilie, hyperéosinophilie et syndrome hyperéosinophilique proposé par P. Valent et all.

Tableau 6 : La répartition des cas selon leurs antécédents pathologies.

Tableau 7 : Les différentes classes thérapeutiques des spécialités cardiologiques observées chez les patients, ainsi que leur nombre.

Tableau 8 : Le taux moyen d'éosinophilie en fonction des tranches d'âge.

Tableau 9 : Le taux éosinophilie en fonction du type de toxidermie.

Tableau 10 : L'atteinte systémique dans le DRESS Syndrome en fonction du taux d'éosinophilie et de la molécule en cause.

Tableau 11 : Le proportion des différentes étiologies.

Tableau 12 : Le pourcentage des patients ayant bénéficié du bilan de retentissement selon le taux éosinophilie.

Tableau 12 : La répartition des principales parasitoses dans le monde.

INTRODUCTION

L'éosinophilie sanguine est une situation fréquemment rencontrée en pratique médicale, soit dans un contexte de clinique de pathologie responsable d'éosinophilie, parfois de découverte fortuite incitant le praticien, en plus d'un interrogatoire détaillé, à la pratique de nombreux examens et explorations, ou instauration d'une surveillance clinique et biologique pour détecter une étiologie.

Le polynucléaire éosinophile (PNE) est une cellule granuleuse de la lignée myéloïde hautement spécialisée, produisant et stockant de nombreuses molécules médiatrices de l'inflammation. Il s'agit d'une cellule sanguine peu représentée dans le sang et à dominance tissulaire. A la suite d'un stimulus ou sans cause évidente, on assiste à une activation de l'éosinophile, entraînant de nombreuses modifications métaboliques, fonctionnelles et phénotypiques[1],[2],[3]. La dualité fonctionnelle des PNE est liée à leur potentiel cytotoxique découlant de la présence de granules composés des molécules basiques hautement cytotoxiques tels que des radicaux libres, des cytokines, des médiateurs lipidiques ou des protéines granulaires [4]. La première fonction décrite des PNE est une activité antiparasitaire liée à la libération de ces protéines. La seconde fonction correspond à un rôle délétère lié à une activité cytotoxique responsable de lésions tissulaires lors d'épisodes inflammatoires aigus ou chroniques [5], [2]. Des études plus récentes ont permis d'identifier un rôle possible des PNE dans la modulation de la réponse inflammatoire par le biais de l'émission et réception de nombreuses cytokines et chimiokines [3], [5]. [6]

L'éosinophilie sanguine est définie par un taux éosinophile dans la formule sanguine >500 élément/mm² (500 / μ l) indépendamment du pourcentage (généralement $<5\%$ chez les individus en bonne santé), en effet le taux normal des éosinophiles dans le sang périphérique est compris entre $50 - 500$ / μ l au delà éosinophilie est classée en :

- Éosinophilie légère ($< 1500 /\mu\text{l}$)
- Éosinophilie modérée ($> 1500 /\mu\text{l}$)
- Éosinophilie sévère ($> 500 /\mu\text{l}$)

Une hyperéosinophilie (HE) peut être la conséquence d'un dérèglement d'origine centrale ou médullaire induisant un excès de production de polynucléaires éosinophiles (PNE) et/ou d'un dérèglement périphérique induisant le recrutement accru des PNE de la moelle vers les tissus, particulièrement les sites de surface en contact avec l'environnement (muqueuses digestive, respiratoire, urogénitale) selon le stimuli, ainsi une HE peut être d'origines dermatologiques ou extra dermatologiques, Ces étiologies sont innombrables , notamment un large pannel de troubles allergiques, infectieux, inflammatoires, auto-immunes et néoplasiques [7]

L'éosinophilie peut être divisée en trois catégories différentes : [8]

- L'éosinophilie réactive (ou secondaire),
- L'éosinophilie clonale (ou primaire),
- Le syndrome hyperéosinophile idiopathique (SHE).

Les signes cliniques d'une éosinophilie sanguine ne sont pas spécifiques, ils sont variables en fonction de l'étiologie mais aussi des dommages tissulaires liés à l'infiltrat eosinophilique secondaire. Tous les organes peuvent être touchés, essentiellement cutané, cardiaque et neurologique. Les manifestations dermatologiques sont fréquentes, s'observent dans plus de 50 % des cas. Les présentations cliniques des maladies associées à l'éosinophilie sont très variables, comprennent des lésions eczématisques, papuleuses, urticariennes, bulleuses, nodulaires, fibreuses, erythrodermiques, exanthématique.... Elles sont très polymorphes et loin d'être spécifiques. [9] [10]

Le prurit est une caractéristique unique et commune entre ces signes, bien qu'il ne soit pas pathognomonique, mais il est quasi constant [10] [11]. Ceci est du à un mécanisme physiopathologique complexe lié à effet de histamine, le neurotoxine ainsi IL -31 sur les fibres nerveuses [12].

En plus, les lésions cutanées sont les manifestations cliniques les plus fréquentes du syndrome hyperéosinophile (SHE) ; parfois isolées et révélatrices. Il s'agit essentiellement de prurit, d'urticaire ou d'angioœdème, de dermatographisme, ou de lésions papuleuses ou nodulaires érythémateuses et prurigineuses non spécifiques [13], [14].

La découverte d'une HE sanguine et/ou tissulaire nécessite une approche méthodique et rigoureuse en raison de l'extrême variété des circonstances de survenue. Elle peut être le signe d'appel d'une maladie grave (cancer, maladie systémique...) , mais aussi favoriser le développement de lésions viscérales liées à la toxicité des médiateurs libérés par le PNE activé [15] .Ces dommages ont un tropisme pour la peau, le poumon, le cœur, le tube digestif, le système nerveux, mais tout organe peut être ciblé par l'infiltrat éosinophilique qui sera responsable des dommages tissulaires et viscérales secondaires à HE et qui peuvent être irréversibles et potentiellement mortelles et parfois être plus grave que la pathologie, [16]. Ce qui explique et implique la réalisation d'un bilan de retentissement devant toute hyperéosinophilie quelque soit son étiologie, surtout si elle est chronique ou persistante.

GENERALITES

III. Le PNE : RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

1. Définition

Le PNE est une cellule granuleuse, issue de la ligné myéloïde [17], décrite pour la première fois par un scientifique allemand, Paul Ehrlich à la fin du xixème siècle. Le polynucléaire éosinophilie (ou acidophiles) est caractérisé par des granulations très basiques, avec une forte affinité pour les colorants acides, elles sont donc colorées en rose orangé par l'éosine[15]. L'éosine est appelée ainsi en référence à la déesse grecque Eos (Aurore pour les Romains) dont le surnom était « la déesse aux doigts roses», ce qui peut éventuellement être rapporté au biologiste manipulant cette substance.

2. Structure :

Il s'agit d'une cellule d'un diamètre moyen de 12 µm caractérisée par un noyau bilobé, en bissac, et cytoplasme éosinophile très riche en granules sécrétoires [18]. Les organites sont très développés, ce qui témoigne d'un métabolisme actif [19].

En microscopie optique, le PNE sanguin, se distingue par ses granules spécifiques rouge-orangées après coloration au May Grünwald Giemsa (MGG) (figure 1). En microscopie électronique, ces granules secondaires spécifiques sont facilement repérables avec leur zone centrale sombre, dense aux électrons (« core » ou « cristalloïde ») entourée d'une matrice plus claire. Elles contiennent différentes protéines très basiques ou cationiques : la protéine basique majeure (MBP) est localisée dans le core central, alors que la protéine cationique de l'éosinophile (ECP), la neurotoxine dérivée de l'éosinophile (EDN) et la peroxydase de l'éosinophile (EPO) sont localisées dans la matrice du granule (Figure 1). Ces granules contiennent aussi d'autres composants (enzymes, cytokines, chimiokines facteurs de croissance). Les granules primaires contiennent une lysophospholipase ou galactine 10. Il existe enfin

des corps lipidiques (riches en prostaglandines, leucotriènes, thromboxanes, PAF-acether) dont la présence en excès peut modifier la densité cellulaire (PNE activé). [15], [18], [20]. Les protéines matricielles sont spécifiques de l'éosinophile, alors que la MBP est également produite par le basophile. [18][9]

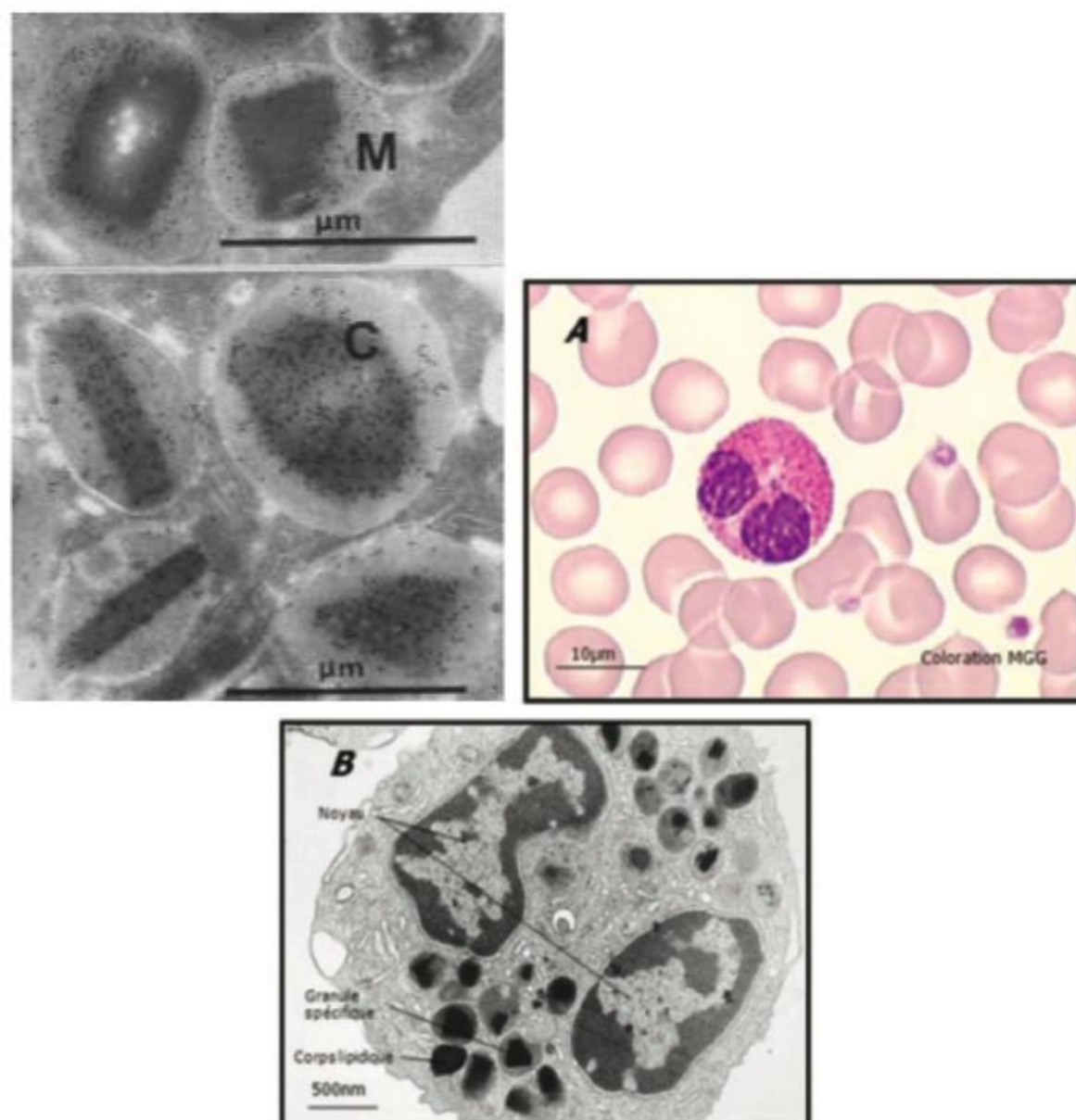


Figure 1 : l'aspect du PNE en microscope optique (A) : caractérisée par un noyau bilobé, en bissac, et cytoplasme éosinophile très riche en granules spécifiques rouge-orangées après coloration au May Grünwald Giemsa (MGG). En microscopie: électronique, (B et C) : les différents organites sont individualisés et les granules secondaires spécifiques sont facilement repérables avec leur zone centrale sombre, dense aux électrons

3. Le circuit des PNE:

a. Origine et Éosinopoïèse

Les éosinophiles se différencient dans la moelle à partir de progéniteurs CD34+ capables d'autorenouvellement. Par les contacts membranaires avec le stroma médullaire, mais également en présence de différents facteurs solubles comme le *leukemia inhibitory factor* (LIF), le *stem cell factor* (SCF), l'*interleukine* (IL) 6, et le *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF), ce précurseur se différencie en cellule pluripotente, capable de s'engager vers les lignées myéloïde ou lymphoïde. [21] cette cellule évolue vers un précurseur hybride partageant des propriétés basophiles et éosinophiles, puis poursuit sa différenciation vers la lignée éosinophile. [22]

Un certain nombre de cytokines, dont le facteur de stimulation des colonies de granulocytemacrophages (GM-CSF), l'il-3 et l'il-5, favorisent la maturation des PNE à partir des précurseurs myéloïdes. Ces trois cytokines sont majoritairement sécrétés par les lymphocytes T, mais d'autres cellules peuvent en produire : les mastocytes, les lymphocytes NK (Natural Killer), les cellules endothéliales, épithéliales, et les fibroblastes [23]. L'IL-5 est la plus spécifique des PNE, influençant sa différenciation, son activation, sa migration et sa survie dans les tissus [17], [20], [24]. En plus des cytokines, les PNE répondent également à un certain nombre de chimiokines, en particulier l'éotaxine1, -2 et -3; MIP (*macrophage inflammatory protein*)-1 α , et RANTES (*regulated on activation normal T cell expressed*) [22]

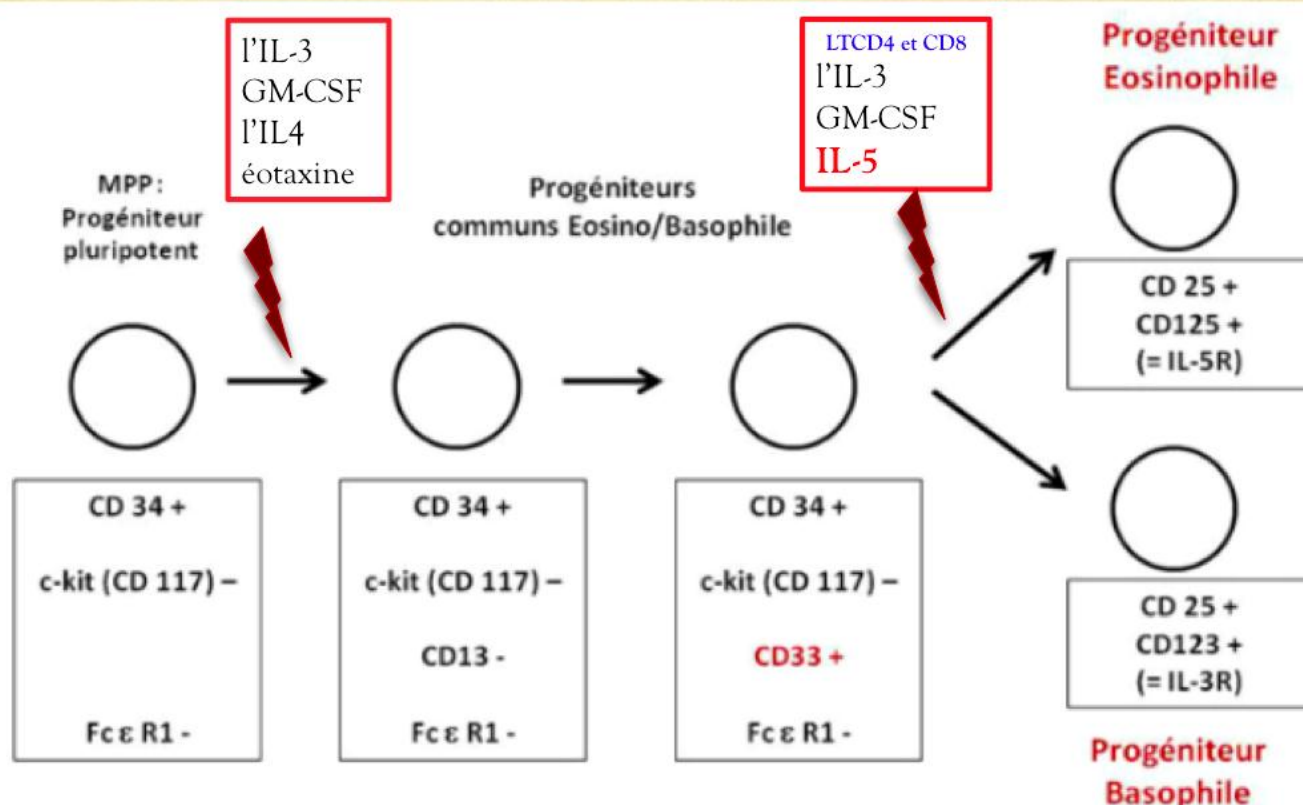


Figure 2 : figure illustrant schématiquement les grandes étapes de l'éosinopoïèse .

b. PNE DANS LE SANG

Un peu plus de 3 jours sont nécessaires à la production médullaire des éosinophiles et à leur passage dans la circulation sanguine (diabase). Dans l'intervalle, leur survie dans le sang est liée, entre autres, à la production des cytokines déjà impliquées dans l'éosinopoïèse, dont IL-3, IL-5 et GM-CSF [25], [26] mais aussi des molécules de la famille des b₂ intégrines, comme le LFA-1 (*leukocyte function adhesion antigen-1*), qui sont indispensables à cette RANTES étape de diabase; Les PNE sont libérés de la moelle osseuse sous une forme mature, mais possédant une demi-vie d'environ 18 h, ils ne passent que peu de temps dans le sang périphérique. La plupart migrent vers les tissus où ils peuvent survivre jusqu'à 2 semaines [27]–[29]

c. Migration et chimiotaxie des éosinophiles

À l'état de base, les PNE sont très majoritairement recrutés dans la paroi du

tube digestif, mais on les retrouve également de manière normale dans l'utérus, les ganglions lymphatiques, et la rate. D'autres localisations peuvent exister à des périodes précises de la vie : ils ont par exemple un rôle dans le développement des glandes mammaires, et une action au sein du thymus peu après la naissance (figure 3) [23], [25]. Les éosinophiles jouent un rôle dans le développement des organes, le métabolisme, le recrutement des lymphocytes, la réparation des tissus, l'immunomodulation et l'immunité tumorale ainsi que l'immunité antimicrobienne et antifongique [30]. Le recrutement des PNE dans les autres sites ne se fait qu'en cas de nécessité, Les PNE sont capables de se localiser rapidement dans les foyers d'inflammation aiguë en réponse à divers médiateurs inflammatoires chimioattractants ou molécules d'adhésion via des récepteurs de surface ou cytoplasmiques. [20]

Les molécules chimio-attractantes spécifiques telles que CCL11, CCL24 et CCL26 (également appelées éotaxine 1, 2 et 3, respectivement), ou non spécifique (comme le *platelet activating factor* (PAF), les anaphylatoxines (c3a, c5a), les métabolites de l'acide arachidonique, l'histamine et l'il-8) se lient à leurs récepteurs en particulier le récepteur de chimiokine CCR3 joue un rôle crucial à cet égard, car il se lie aux trois éotaxines ainsi qu'à d'autres stimuli inflammatoires tels que CCL5, CCL7 et CCL13 [31]. L'IL-5 intervient aussi à cette étape en renforçant l'action chimiotactique de CCL11, en augmentant l'expression de molécules d'adhésion et en favorisant la libération de médiateurs inflammatoires par le PNE. Grace à l'interaction avec ces molécules, les PNE circulants, expriment des protéines d'ancrage comme les intégrines β_1 , β_2 et β_7 , qui se fixent aux protéines ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*), VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*), et madcam1 exprimées sur les cellules endothéliales [10], [18], [19].

Les PNE adhèrent à l'endothélium vasculaire, avant de le traverser ; tout d'abord

dans des conditions d'interactions faibles qui conduisent au *rolling* et font intervenir des molécules comme les sélectines et leurs ligands. Puis une étape d'activation cellulaire conduit à l'*adhesion* ferme des éosinophiles à l'endothélium vasculaire, puis à la *diapédèse*, et enfin à la migration intra tissulaire par l'intermédiaire des intégrines, comme LFA-1, couplées à certains ligands de la superfamille des immunoglobulines (Ig), notamment ICAM1 [9], [29]. À la différence des neutrophiles, les PNE expriment l'adhésine *very late antigen* (VLA) 4 qui leur permet d'être sélectivement recrutés dans les conditions d'inflammation spécifique. L'interaction de VLA-4 avec son ligand endothélial VCAM 1 est sous l'influence essentielle de deux facteurs solubles : l'éotaxine induit l'expression de VLA-4 à la surface des éosinophiles, alors que l'il-4 induit l'expression de VCAM-1 sur les cellules endothéliales [34], [35]. Les éosinophiles sont ainsi amenés à quitter rapidement la circulation sanguine pour se domicilier dans les principaux organes à l'interface. Un autre chimioattractant désigné comme étant régulé lors de l'activation, les RANTES (normal T cell expressed and secreted), peut également être impliqué dans ce processus, bien qu'il ait un effet similaire sur les monocytes, les cellules NK (Natural Killer), les basocytes et les lymphocytes T et n'est pas spécifique aux éosinophiles [13] [36].

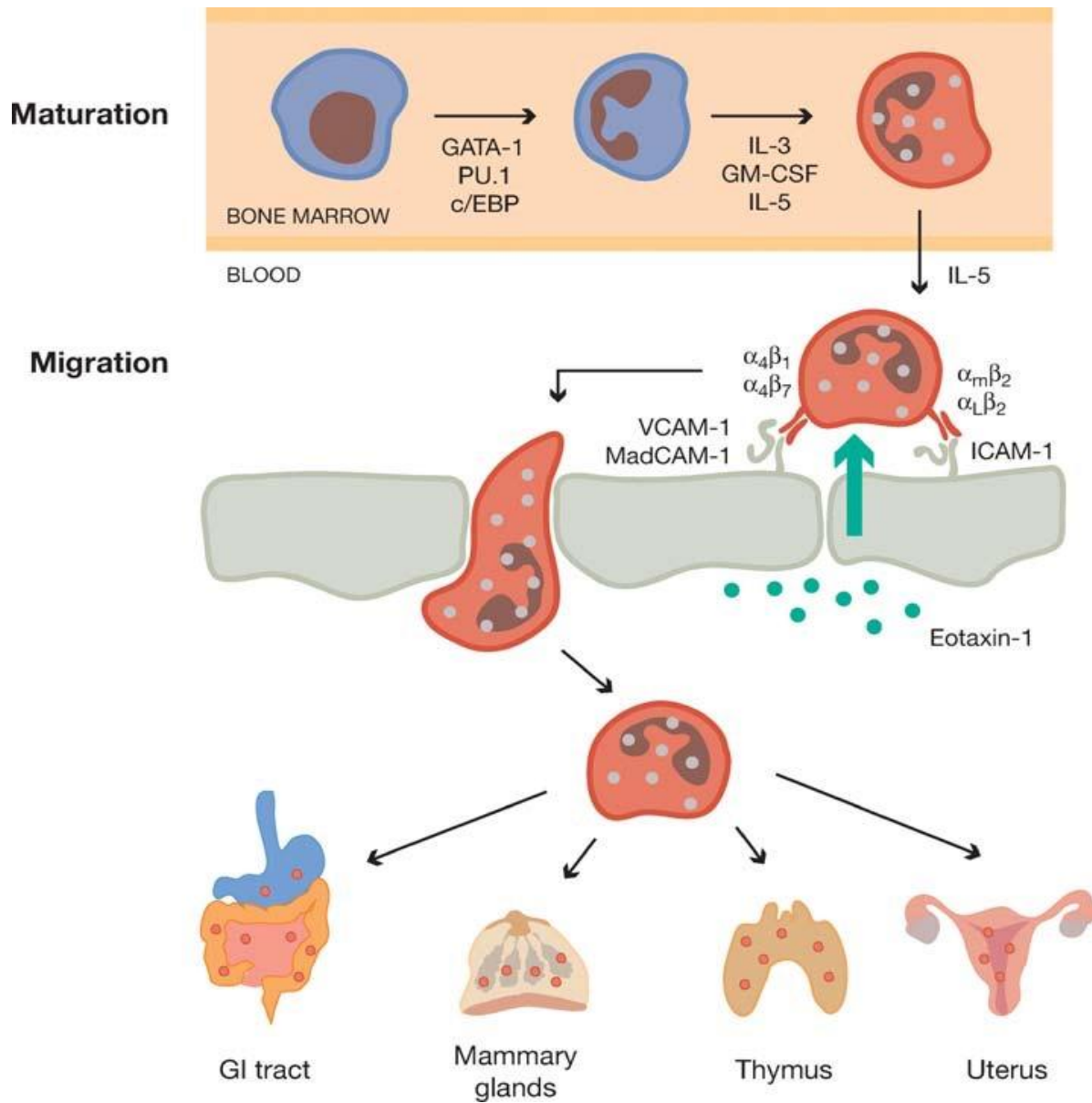


Figure 3 d'après Rothenberg et al (19). [Maturation et migration tissulaire des éosinophiles](#)

d. PNE DANS LES TISSUS :

Les éosinophiles expriment une myriade de récepteurs à la surface des cellules et élaborent de nombreux facteurs biologiquement actifs qui guident leurs rôles dans l'homéostasie et la maladie (figure 4). Directement et indirectement, les éosinophiles influencent et sont influencés par d'autres cellules de microenvironnement. (mastocyte, cellules endothéliales, les fibroblastes , lymphocytes T ...)

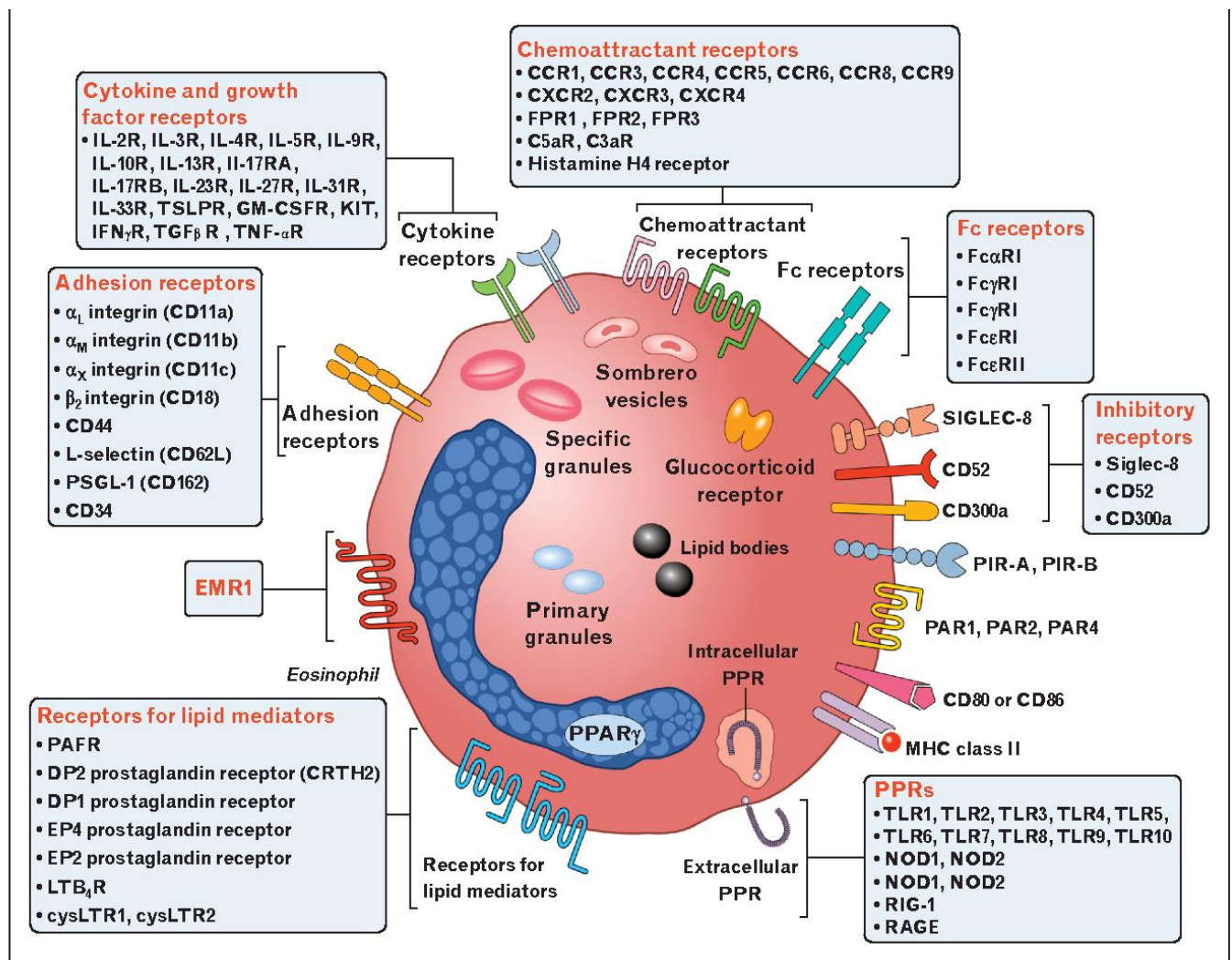


Figure 4 les différents récepteurs de surface du PNE et leur molécules d'interactions

Les PNE activés sont capables de libérer un très grand nombre de substances cytotoxiques différentes en fonction de la nature du stimulus. Possédant un puissant équipement enzymatique, ils sont capables de générer rapidement des espèces réactives de l'oxygène, des médiateurs lipidiques et des enzymes protéolytiques, qui vont être capables d'induire et de prolonger la réponse inflammatoire tissulaire. Lors de la dégranulation, les PNE vont aussi libérer des protéines cationiques dans l'environnement tissulaire, molécules fortement cytotoxiques (Tableau 1), pouvant altérer ou détruire de nombreuses cibles (parasites ou cellules tumorales, mais également cellules épithéliales de l'hôte) [9], [14], [17], [37] . La MBP de l'éosinophile possède en effet des propriétés physicochimiques semblables aux perforines des lymphocytes NK, voire à certaines toxines bactériennes. L'interaction de ces protéines toxiques avec les cellules aboutit à des perturbations osmotiques et à des influx calciques conduisant finalement à la mort cellulaire, par nécrose ou par apoptose. La MBP, par exemple, endommage directement les épithéliums, conduisant à la formation de bulles, à la desquamation et à la destruction des cellules ciliées. L'ECP et l'EDN ont des propriétés neurotoxiques et expriment une activité enzymatique de ribonucléase. [27]

Tableau 1 les protéines cationiques du PNE, et leurs propriétés principales

Protéines cationiques de l'éosinophile.

Protéine	Localisation granulaire	Principales propriétés
MBP	Core	Bactéricide, toxique vis-à-vis des helminthes, des cellules tumorales et vis-à-vis de nombreuses cellules humaines, en particulier épithéliales Histaminolibération à partir des mastocytes et des basophiles, bronchospasme Élevée dans les situations pathologiques associées à une éosinophilie
ECP	Matrice	Bactéricide, toxique pour les helminthes et les cellules cardiaques, neurotoxique Activité procoagulante Histaminolibération Activité ribonucléasique
EPO	Matrice	Bactéricide, toxique pour les helminthes, les cellules tumorales Toxique pour les cellules humaines normales, en particulier pulmonaires Formation de dérivés halogénés Histaminolibération (mastocytes)
EDN	Matrice	Neurotoxique Activité ribonucléasique

MBP : protéine basique majeure ; ECP : protéine cationique de l'éosinophile ;
EPO : peroxydase de l'éosinophile ; EDN : neurotoxine dérivée de l'éosinophile.

e. Les interactions cellulaires:

Les PNE modulent les fonctions d'une multitude de cellules du système immunitaire inné et adaptatif. Bien qu'ils ne soient pas des cellules présentatrices d'antigène (APC) professionnelles, les éosinophiles peuvent exprimer le CMH de classe II et les molécules costimulatrices (CD80 ou CD86), traiter les antigènes et stimuler les cellules T à proliférer et à produire des cytokines d'une manière spécifique à l'antigène. Agissant avec les cellules dendritiques (DC), les PNE régulent le recrutement des cellules T helper 2 (Th2) en réponse à la sensibilisation allergénique en produisant CCL17 et CCL22. Ils peuvent également favoriser la différenciation des

cellules auxiliaires folliculaires T (T_{fh}) par la production d'interleukine-6 [38]. Les éosinophiles amorcent également les cellules B et entretiennent les plasmocytes à longue durée de vie dans la moelle osseuse via la production de IL-6. Les PNE stimulés par l'ADN CpG et par l'EDN favorisent la maturation et l'activation des CD (figure 5). [18]

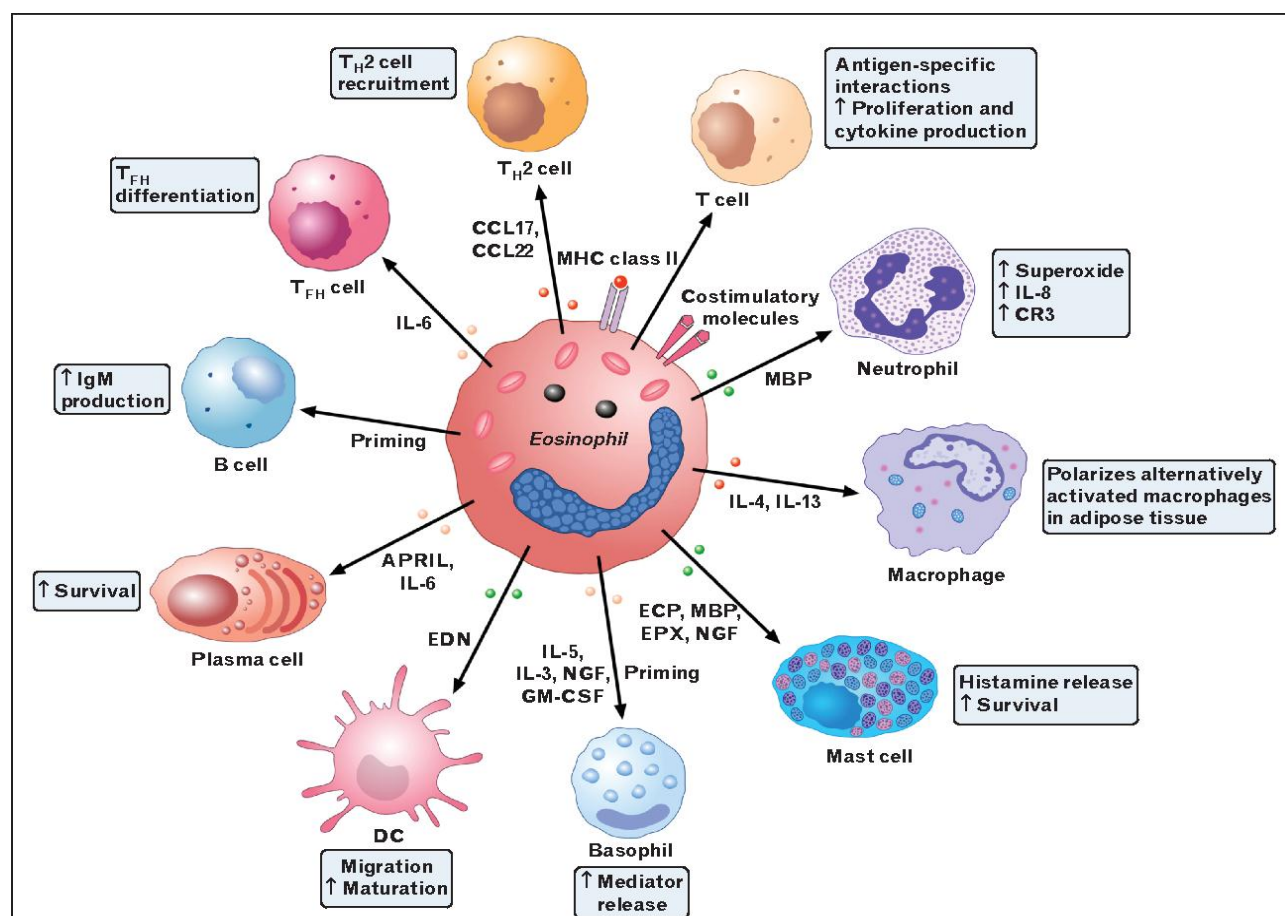


Figure 5 les interactions cellulaires entre le PNE et les autres cellules de l'environnement

La MBP active les neutrophiles provoquant la libération de superoxyde et d'interleukine-8 et augmente leur expression du récepteur 3 du complément à l'intégrine de la surface cellulaire (CR3). Les éosinophiles maintiennent également des macrophages alternativement activés (macrophages M2) en produisant de l'il-4 et de

l'il-13. MBP, ECP et EPX activent les basophiles et les mastocytes, entraînant la libération d'histamine. Les protéines des granules d'éosinophiles activent également les plaquettes. Le NGF (*nerve growth factor*) dérivé d'éosinophiles amorce les basophiles humains et module plusieurs fonctions des mastocytes (figure 6) [22], [26]. Ces différentes interactions ont comme conséquences le déclenchement un processus inflammatoire local, en plus de dommages tissulaires secondaires à l'exposition prolongée au cytokines et produits de granules eosinophiliques. Responsables d'effet secondaire eosinophilie sur les différents organes soit par Cytotoxicité directe de contact (PBM, PEC, neurotoxine, enzymes lytiques), Ou par inflammation peu spécifique (mediateurs PG, leucotriènes, attraction de PNN et microthromboses), ou spécifique : immunité adaptative .

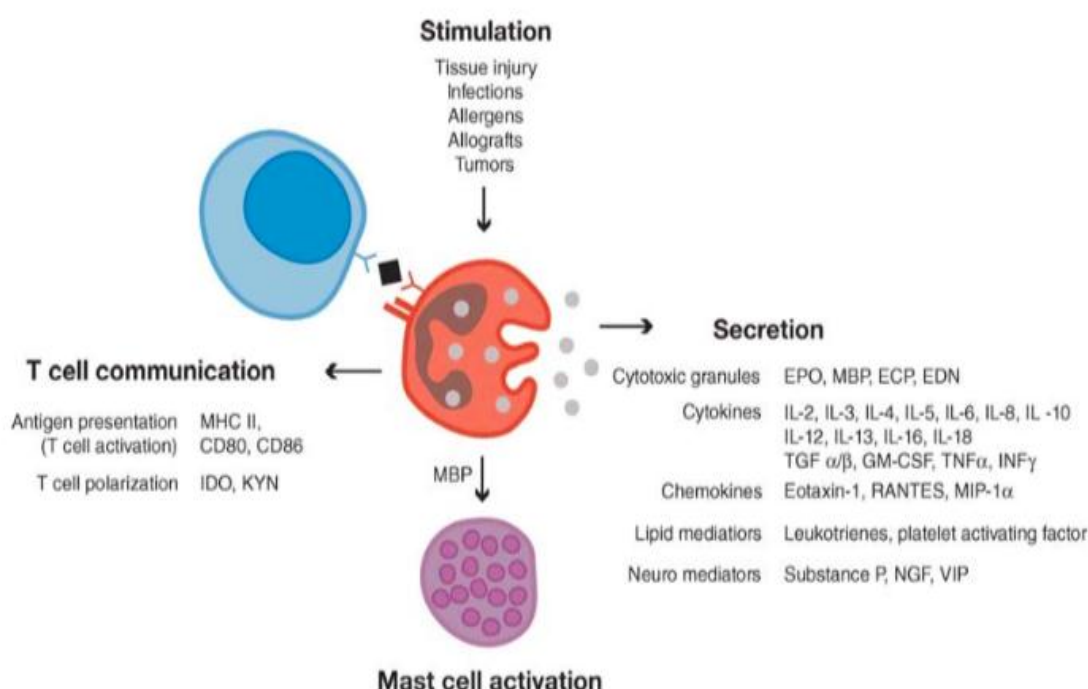


Figure 6 : interaction du PNE avec les cellules immunitaires de l'environnement

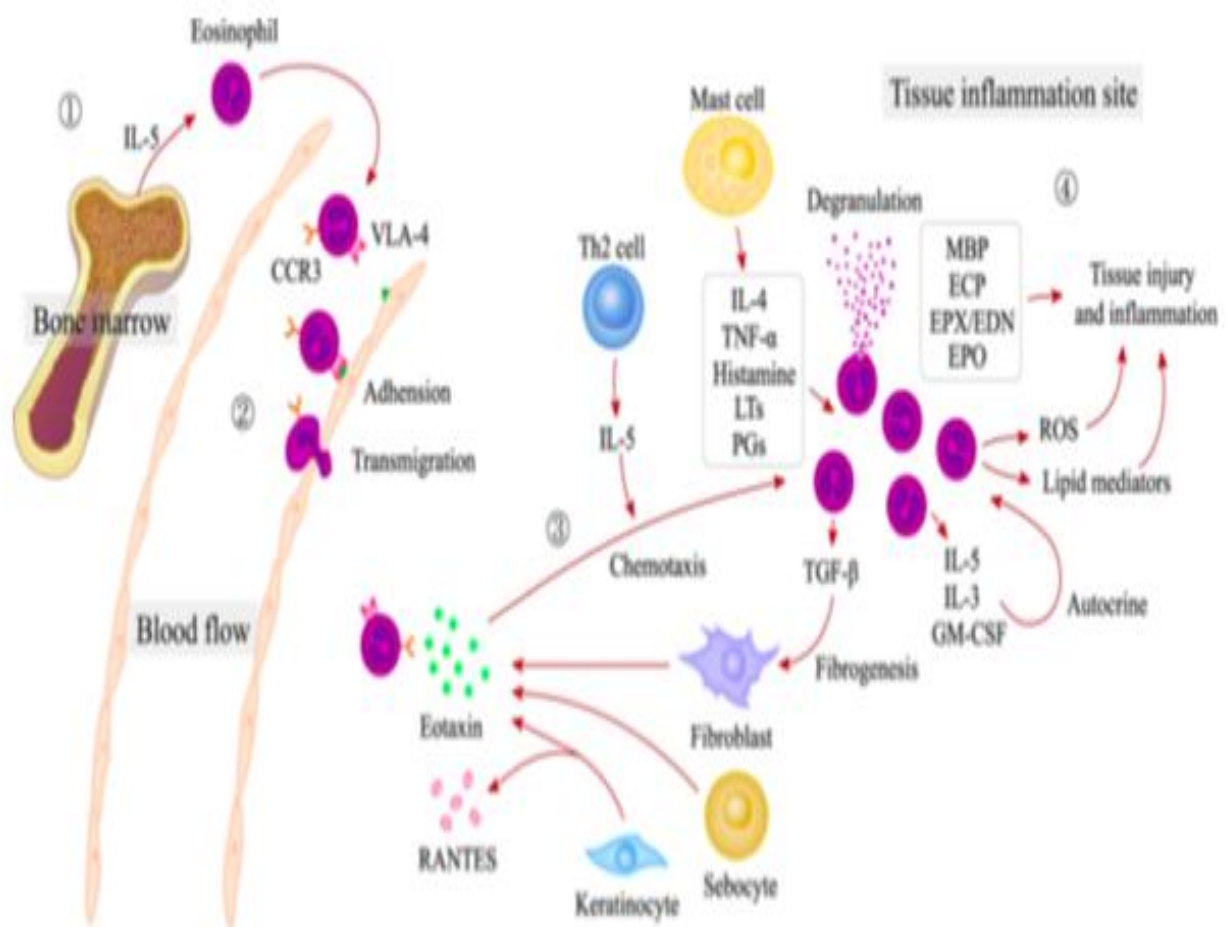


Figure 7 : Schéma illustrant les différentes étapes de la physiopathologie des PNE depuis la genèse au niveau médullaire jusqu'à migration et interaction tissulaire.

IV. Classification

Au cours des deux dernières décennies, nos connaissances sur les éosinophiles, leur biologie, leurs fonctions spécifiques et les mécanismes sous-jacents à l'es et aux lésions organiques liées à l'es se sont considérablement améliorées. De plus, plusieurs propositions de classification des troubles liés à l'he ont été présentées [40]–[43] .

L'éosinophilie sanguine peut être classée comme familiale ou acquise. L'éosinophilie sanguine acquise est considérée comme un phénomène primaire ou secondaire. Les causes de l'éosinophilie secondaire (ou réactionnelle) comprennent les parasitoses, les affections allergiques ou inflammatoires et les tumeurs malignes dans lesquelles les éosinophiles ne sont pas considérées comme faisant partie du processus néoplasique. L'éosinophilie primaire est classée opérationnellement en deux catégories: clonale et idiopathique. L'éosinophilie clonale stipule la présence de preuves cytogénétiques ou de preuves histologiques de la moelle osseuse d'une prolifération autrement classée comme une leucémie aiguë ou un trouble myéloïde chronique. L'éosinophilie idiopathique est un diagnostic d'exclusion (c'est-à-dire non secondaire ou clonal). Le syndrome hyperéosinophile est une sous-catégorie de l'éosinophilie idiopathique; le diagnostic nécessite une documentation à la fois de l'éosinophilie soutenue (nombre absolu d'éosinophiles ≥ 1500 cellules / μL pendant au moins 6 mois) et des lésions des organes cibles (par exemple, atteinte du cœur, des poumons, de la peau ou des tissus nerveux). Les mutations génétiques impliquant les gènes récepteurs des facteurs de croissance dérivés des plaquettes (PDGFR- α et PDGFR β) ont été pathogéniquement liées à l'éosinophilie clonale. [19]

Tableau 2 : classification des différents troubles éosinophilie proposé par Valent

[44]

Table 1

Disorders and conditions associated with eosinophilia.

Disorder/condition	Variants of disease	Mechanism (eosinophilia)
Idiopathic eosinophilia	-	Unknown
Reactive eosinophilia	Transient Infections Allergic reactions Drug reactions Chronic/Persistent Chronic helminth infections Other chronic infections Autoimmune diseases cGVHD Atopic diseases Endocrinopathies Solid tumors/cancer B cell lymphoma/leukemia T cell clones T cell lymphoma/leukemia Eosinophil syndromes – see Table 2	Cytokines (IL-5, others)
Idiopathic hypereosinophilic syndrome (HES ^a)	-	Unknown
Chronic eosinophilic leukemia (CEL)	With FIP1L1/PDGFR (+/- HES ^a) With other PDGFR-fusion genes Without known defect	PDGFR ^b PDGFR PDGFR, FGFR1 ^b Unknown
Classical MPN with eosinophilia (MPN-eo)	CML JAK2 V617F+ MPN (ET, PV, PMF)	BCR/ABL ^c Unknown
Atypical MPN with eosinophilia (aMPN-eo)	With oncogenic PDGFR mutants With other oncogenic TKs Without known defect	PDGFR/B PDGFR, FGFR1 Unknown
MDS/MPN overlap syndromes with eosinophilia	CMML, rarely others with oncogenic PDGFR mutants Without known defect	PDGFR PDGFR, FGFR1 Unknown
Stem cell leukemia/lymphoma syndrome	8p11 syndrome	Oncogenic FGFR1
MDS with eosinophilia (MDS-eo)	Diverse subvariants	Unknown
Unclassifiable MDN, MPN, or MDN/MPN with eosinophilia	With oncogenic PDGFR mutants With oncogenic FGFR1 mutants Without known defect	PDGFR/B FGFR1 Unknown
Systemic mastocytosis with eosinophilia (SM-eo)	Smoldering SM (SSM-eo) Aggressive SM (ASM-eo) Mast cell leukemia (MCL-eo) SM-eo with AHNMD: SM-CEL, SM-CML, etc.	Unknown Unknown Unknown AHNMD-related defects

IL-5, interleukin-5; cGVHD, chronic graft versus host disease; PDGFR, platelet derived growth factor receptor; MPN, myeloproliferative neoplasm; CML, chronic myeloid leukemia; aMPN-eo, atypical MPN with eosinophilia; ET, essential thrombocythemia; PV, polycythemia vera; PMF, primary myelofibrosis; FGFR, fibroblast growth factor receptor; SM, systemic mastocytosis; AHNMD, associated clonal hematologic non-mast cell lineage disease.

^a HES can develop as an unexplained idiopathic condition (disease) or as secondary HES, e.g. in patients with CEL.

^b The PDGFRs and the FCGR tyrosine kinase activity are considered to be involved in clonal eosinophil differentiation, but the exact mechanisms remain unknown.

⁶ The BCR/ABL tyrosine kinase is considered to be involved in clonal eosinophil differentiation, presumably via IL-3R-like signalling networks.

D'autres classifications étaient proposées pour les hémopathies associées à l'éosinophilie, il s'agit de leucémie éosinophile chronique (LEL) et autres néoplasies hématopoïétiques (myéloïdes, lymphatiques ou mastocytaires) accompagnées d'éosinophilie, en plus du syndrome hyperéosinophilique idiopathique (SHE), et des causes réactionnelles et idiopathiques (tableau 3). [44], [45] la même classification a été reprise par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2008 et révisée ultérieurement en 2016 [46], [47].

Une classification plus complexe des troubles éosinophiles a été proposée en 2011 par un groupe d'experts international et multidisciplinaire plus large, appelé le Groupe de travail international sur les troubles éosinophiles (ICOG-EO), qui a convenu de la terminologie et des critères de diagnostic des différentes formes d'he et SHE [48] .Cette classification a conservé les critères se référant au niveau d'éosinophilie sanguine, mais a changé la durée de qualification de 6 à 1 mois, ajoutant l'éosinophilie tissulaire et incluant certaines conditions particulières, telles que les formes asymptomatiques, associées et se chevauchant d'éosinophilie. Un article publié plus récemment comprenait une évaluation critique de la classification actuelle des SHE et proposait une définition plus claire et plus pratique des différents types et sous-groupes de HE et HES (tableau 3). [49]

Tableau 3 Résumé des définitions du Groupe de travail international sur les troubles éosinophiles (ICOG–EO), et des critères de diagnostic des troubles éosinophiles [49]

Terminology	Definition and criteria
Blood eosinophilia	Eosinophils $> 0.5 \times 10^9/L$
Hypereosinophilia (HE)	Eosinophils $> 1.5 \times 10^9/L$ in blood on 2 examinations (interval > 1 month) and/or tissue HE defined by the following: 1. Percentage of eosinophils in bone marrow section exceeds 20% of all nucleated cells and/or 2. Extensive tissue infiltration by eosinophils based on pathologist report and/or 3. Marked deposition of eosinophil granule proteins (in the absence or presence of major tissue infiltration by eosinophils)
Secondary (reactive) HE	Clinical and laboratory evidence for causes of HE: 1. Common allergic, reactive or immunologic conditions 2. Hematopoietic neoplasms 3. Non-hematopoietic neoplasms (paraneoplastic HE) 4. Rare conditions associated with HE
Hypereosinophilic syndrome (HES)	1. Criteria for peripheral blood HE fulfilled and 2. Organ damage and/or dysfunction attributable to tissue HE, and 3. Exclusion of secondary (reactive) HE as major reason for organ damage
HE of undetermined significance	1. Criteria for peripheral blood HE fulfilled and 2. No clinical symptoms and/or proof of organ dysfunction
Overlap HE syndromes	Criteria for HES and EGPA (ANCA-negative subtype)
Associated HE disorders	1. Criteria of HE fulfilled and 2. Single-organ disease or Secondary (reactive) HE

ANCA antineutrophil cytoplasm antibody, EGPA eosinophil granulomatosis with polyangiitis

Selon la sévérité, Le degré d'éosinophilie sanguine, peut être catégorisé en léger (AEC 600–1 500 cellules / μL), modéré (AEC 1 500–5000 cellules / μL) ou sévère (AEC > 5000 cellules / μL . [50]

Tableau 4 : illustrant les définitions proposées par Valent et al, pour les différents hyperéosinophilie [48]

TABLE II. Classification of HE

Proposed terminology	Proposed abbreviation	Pathogenesis/definition
Hereditary (familial) HE	HE _{FA}	Pathogenesis unknown; familial clustering, no signs or symptoms of hereditary immunodeficiency, and no evidence of a reactive or neoplastic condition/disorder underlying HE
HE of undetermined significance	HE _{US}	No underlying cause of HE, no family history, no evidence of a reactive or neoplastic condition/disorder underlying HE, and no end-organ damage attributable to HE
Primary (clonal/neoplastic) HE [†]	HE _N	Underlying stem cell, myeloid, or eosinophilic neoplasm, as classified by WHO criteria; eosinophils considered neoplastic cells*
Secondary (reactive) HE [‡]	HE _R	Underlying condition/disease in which eosinophils are considered nonclonal cells [‡] ; HE considered cytokine driven in most cases [‡]

*Clonality of eosinophils is often difficult to demonstrate or is not examined. However, if a myeloid or stem cell neoplasm known to present typically with clonal HE is present or a typical molecular defect is demonstrable (eg, *PDGFR* or *FGFR* mutations or *BCR/ABL1*), eosinophilia should be considered clonal.

[†]HE_N and HE_R are prediagnostic checkpoints that should guide further diagnostic evaluations but cannot serve as final diagnoses.

[‡]In a group of patients, HE_R might be caused/triggered by other as yet unknown processes because no increase in eosinophilopoietic cytokine levels can be documented.

Pour certains auteurs le terme « hyperéosinophilie » (HE) doit être réservé pour les éosinophilies sanguines marquées et persistantes, Sur la base des conditions physiopathologique et de étiologique, il existe plusieurs variantes de HE pour lesquelles la terminologie suivante a récemment été proposée: une forme héréditaire (familiale), HE indéterminée, primaire (néoplasique) où les éosinophiles sont considérées comme des cellules clonales, et secondaire (réactif) où les éosinophiles sont considérés comme des cellules non clonales développées (et activées) par un processus réactif (tableau 4). [48]

Tableau 5 : les différentes définitions de l'éosinophilie, hyperéosinophilie et syndrome hyperéosinophilique proposé par P. Valent et all. (4)

TABLE I. Definition of HE and HES

Proposed term	Proposed abbreviation	Definition and criteria
Blood eosinophilia	—	$>0.5 \text{ Eosinophils} \times 10^9/\text{L blood}$
Hypereosinophilia	HE	$>1.5 \text{ Eosinophils} \times 10^9/\text{L blood}$ on 2 examinations (interval ≥ 1 month*) and/or tissue HE defined by the following†: 1. Percentage of eosinophils in BM section exceeds 20% of all nucleated cells and/or 2. Pathologist is of the opinion that tissue infiltration by eosinophils is extensive and/or 3. Marked deposition of eosinophil granule proteins is found (in the absence or presence of major tissue infiltration by eosinophils).
Hypereosinophilic syndrome	HES	1. Criteria for peripheral blood HE fulfilled* and 2. Organ damage and/or dysfunction attributable to tissue HE‡ and 3. Exclusion of other disorders or conditions as major reason for organ damage.
Eosinophil-associated single-organ diseases		1. Criteria of HE fulfilled and 2. Single-organ disease (see Table III and Tables E4 and E5 for specific entities)

*In the case of evolving life-threatening end-organ damage, the diagnosis can be made immediately to avoid delay in therapy.

†Validated quantitative criteria for tissue HE do not exist for most tissues at the present time. Consequently, tissue HES is defined by a combination of qualitative and semiquantitative findings that will require revision as new information becomes available.

‡HE-related organ damage (damage attributable to HE): organ dysfunction with marked tissue eosinophil infiltrates and/or extensive deposition of eosinophil-derived proteins (in the presence or absence of marked tissue eosinophils) and 1 or more of the following: (1) fibrosis (lung, heart, digestive tract, skin, and others); (2) thrombosis with or without thromboembolism; (3) cutaneous (including mucosal) erythema, edema/angioedema, ulceration, pruritus, and eczema; and (4) peripheral or central neuropathy with chronic or recurrent neurologic deficit. Less commonly, other organ system involvement (liver, pancreas, kidney, and other organs) and the resulting organ damage can be judged as HE-related pathology, so that the clinician concludes the clinical situation resembles HES. Note that HES can manifest in 1 or more organ systems.

Dans les classifications récentes, le spectre de SHE a été divisé en plusieurs sous-groupes, en fonction des caractéristiques cliniques, de laboratoire et moléculaires. Les deux principales catégories de SHE sont les SHE myéloprolifératives (M-SHE) et les SHE lymphocytaires (L-SHE), avec d'autres chevauchements, des entités cliniques associées ou moins bien définies, également incluses dans ce grand groupe. Tous ces sous-types décrits de SHE pris ensemble représentent environ 50% des cas de SHE, ce qui signifie qu'à l'heure actuelle près de la moitié des cas ne répond aux critères de diagnostic pour aucun des sous-types définis, nécessitant ainsi une caractérisation future. L'identification du mécanisme et de la caractérisation moléculaire du sous-type SHE est essentielle pour prédire les résultats cliniques, la sélection du traitement et le pronostic. [42]

Nous avons opté pour la même classification de sévérité, et Pour les classification étiologique, étant donné que les causes secondaires d'éosinophilie sont plus fréquentes, nous avons opté pour la classification divisant ce trouble en éosinophilie primaire, secondaire, ou SHE.

OBJECTIFS

III. L'Objective principal :

Dresser un panorama des causes des éosinophilies sanguines chez les patients hospitalisés en dermatologie,

IV. L'objectif secondaire :

Proposer une conduite à tenir devant l'éosinophilie vue par le dermatologue.

MATERIELS ET METHODES

1. Conception de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive. Réalisée à partir des dossiers médicaux informatisés sur le Système d'information hospitalier (hosixnet®) des patients hospitalisés pour diverses pathologies dermatologiques au service de dermatologie du CHU Hassan II de Fez ayant en commun une hyperéosinophilie au bilan biologique.

2. Patients :

a. Critères d'inclusion :

Les patients atteints d'une affection dermatologique, hospitalisés au service de Dermatologie du CHU Hassan II durant une période de 2 ans, entre janvier 2018 et décembre 2019, et présentant une hyperéosinophilie sanguine > 500 éléments/l confirmée sur 2 prélèvements avec un recul minimum de 3 mois

b. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu tous les patients avec dossier médical incomplet, ainsi que ceux chez qui l'éosinophilie n'a pas été contrôlée.

c. L'échantillon étudié :

114 patients ont été examinés, seul 88 ont été retenu

3. Méthodes :

a. Déroulement de l'étude

A partir d'une requête informatique issue des données du laboratoire d'hématologie consulté sur le serveur du Système d'information hospitalier du CHU (hosixnet®) par l'investigateur, nous avons inclus tous les patients hospitalisés au sein du service de dermatologie du CHU Hassan II, présentant une hyperéosinophilie sanguine > 500 éléments/l confirmée sur 2 prélèvements, sur une durée de 2 ans entre le 01/01/2018 et le 31/12/2019.

b. Recueil des informations sur une fiche d'exploitation (voir annexe 1) :

Tous les dossiers médicaux ont été exploités, ils ont été analysés à l'aide d'une fiche d'exploitation standardisée spécialement rédigée pour caractériser le profil du patient, sa pathologie dermatologique et son hyperéosinophilie:

Nous avons recueilli les données suivantes :

- L'identité du patient : Nom, âge, sexe, profession, provenance et origine géographique et niveau socioéconomique.
- Les antécédents personnels du patient:
 - Notion atopie ou allergie cutanée ou ORL ou d'asthme, ou autres.
 - Les tares types diabète, hypertension artérielle, néphropathie, hépatopathie, cardiopathie, dysthyroïdie, maladie auto-immune
 - Antécédent infectieux de tuberculose, hépatite virale B, C, VIH ou autre MST, parasitose....
 - Antécédent chirurgicaux ...
 - Les antécédents toxiques : Tabagisme, alcool, toxicomanie, prise de plante, ou autres.....
 - Une prise médicamenteuse : antérieures ou récentes ses caractéristiques, en rapport avec le traitement de la dermatose, autres tares ou une automédication.
- Les antécédents familiaux : d'éosinophilie familiale connue, atopie et son type, néoplasie ou infection.
- Le motif d'hospitalisation en dermatologie et le diagnostic retenu.
- Signes fonctionnels généraux (fièvre, asthénie, amaigrissement.....) dermatologiques y compris le prurit, et extra-dermatologiques (respiratoires, digestives, neurologiques)

- Les données de l'examen clinique complet ; les signes dermatologiques en rapport avec la dermatose sous jacente ou avec éosinophilie
- Et les signes extradermatologiques : digestives, respiratoires, Syndrome tumorale, Neurologique, Cardiaque ...
- A propos de l'hyperéosinophilie : les taux initiaux et de suivi, circonstances de découverte, manifestations viscérales, et résultats de la biopsie si elle est faite.
- Le diagnostic étiologique de l'hyperéosinophilie : résultats du bilan étiologique et l'étiologie retenue.
- Précisément pour les toxidermie : nous détaillons le type de toxidermie, le type d'éruption, le médicament en cause ainsi que les délais d'apparition des symptômes, la durée de prise et le délai d'arrêt de traitement soupçonné.
- Le retentissement de l'hyperéosinophilie : résultats du bilan de retentissement.
- Le traitement : de la dermatose sous-jacente et traitement présomptif anti-helminthes.
- L'évolution : résolution, résolution spontanée, persistance ou aggravation. Et la cinétique d'éosinophilie par apport à l'évolution de la dermatose sous-jacente.

4. Etudes statistiques et Analyse des résultats :

Nous avons réalisé une étude descriptive de nos résultats. Les données ont été saisies par un logiciel Excel et analysés via le SPSS version 20.

RESULTATS

I. L'analyse descriptive :

Le nombre total des patients recueillis est de 88 patients. Il présente 7,23% de l'ensemble des patients hospitalisés au service de dermatologie durant cette période.

1. Caractères généraux de la population :

1.1. La répartition selon le sexe :

Nous avons colligé 48 femmes (54,5%) versus 40 hommes (45,5%), soit un sexe ratio H/F de 0,83

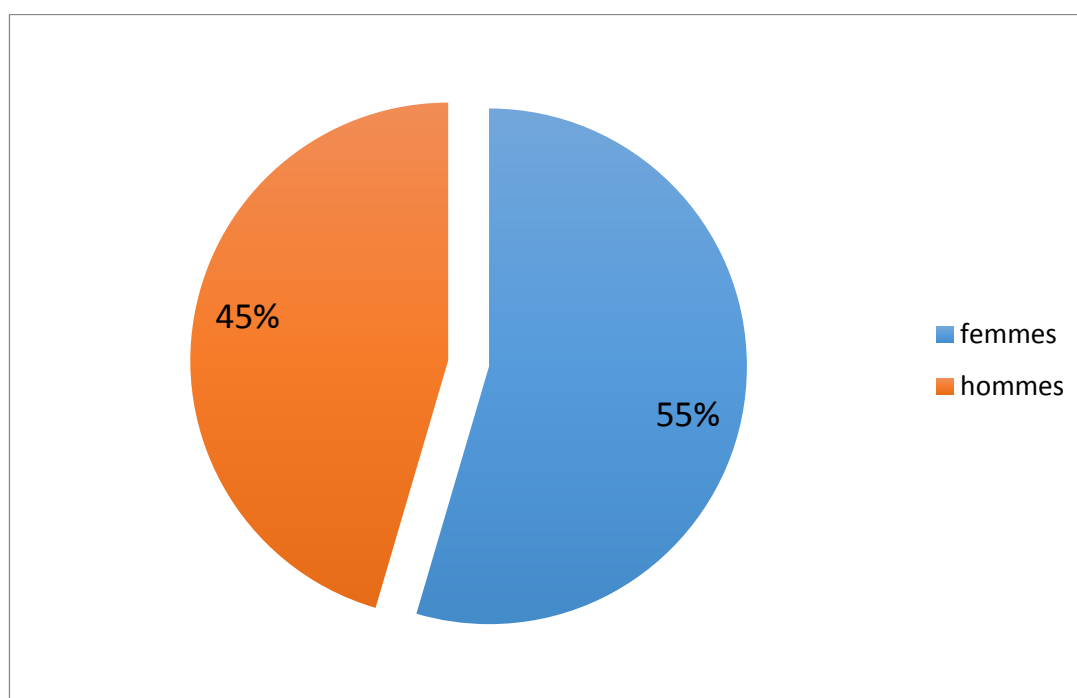


Figure 8 : La répartition des patients selon leur sexe dans notre étude

1.2. La répartition selon l'âge

L'âge de notre échantillon varie entre 7 et 102 ans, avec un âge moyen de 53 ans (écart-type 23,73).

Par rapport à la répartition des malades en fonction des tranches d'âge 7 patients (soit 7,9%) avaient un âge < 15 ans, 11 (12,5%) entre 15 et 30 ans, 13 (soit 14,7%) entre 30 et 45 ans, 16 de 45 à 60 et 25 entre 60 et 75 ans. 14 patients seulement étaient âgés plus de 75 ans, et 2 patients seulement étaient âgés plus de 90 ans,

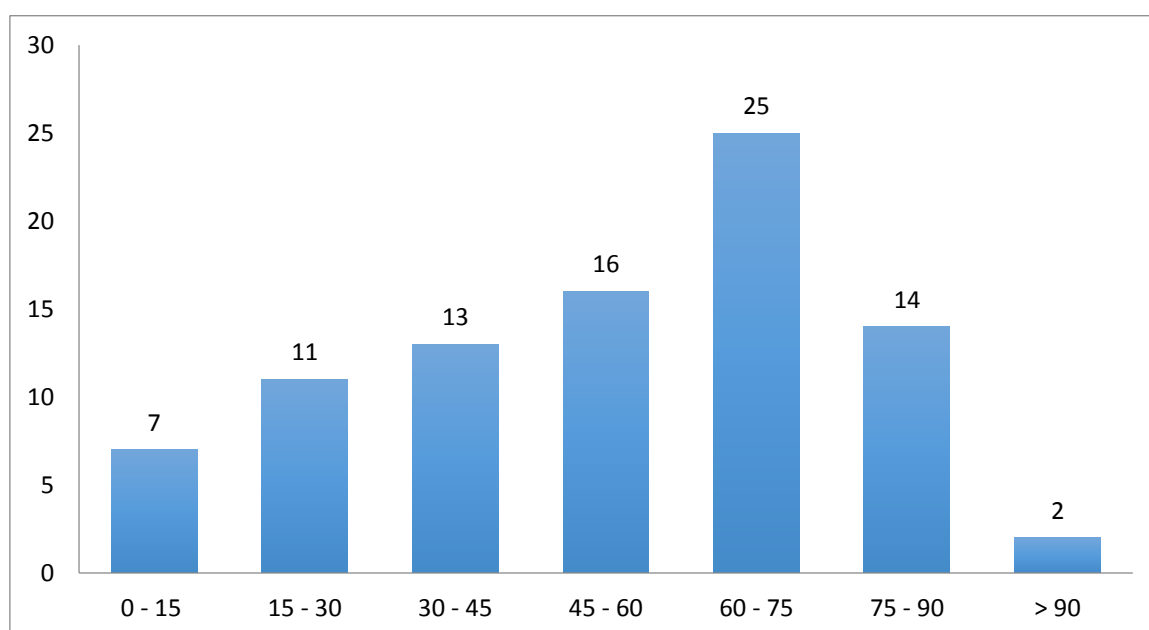


Figure 9 : La répartition en fonction des tranches d'âge

1.3. La répartition selon l'habitat :

Tous les patients étaient marocains, 69,3% des patients inclus dans cette étude habitent en milieu urbain, 30,6% proviennent du milieu rural.

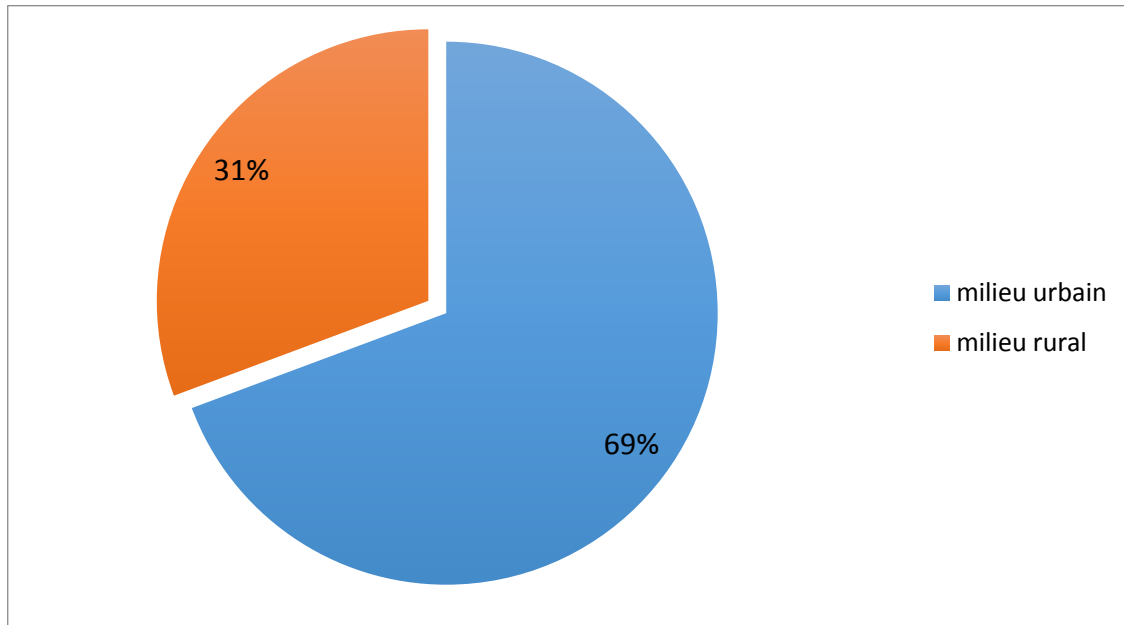


Figure 10 la répartition des patients en fonction de la provenance

1.4. Répartition en fonction des antécédents :

La notion d'allergie personnelle était connue chez 13 patients (11,44%), 2 étaient allergiques à la pénicilline, 2 asthmatiques, 2 suivie pour une urticaire alimentaire. La notion d'atopie famille était retrouvée chez 03 patients, mais aucun cas n'avait une histoire d'éosinophilie familiale.

A l'admission, l'hyperéosinophilie était connue chez 4 patients seulement (3,5 %). La notion de voyage n'a pas était précisé dans aucun dossier étudié.

Les autres antécédents ou tares retrouvées chez notre population était reparti comme suit :

Le diabète chez 16 patients (18%), l'hypertension artérielle (HTA) chez 10 patients (11%), une cardiopathie chez 10 patients également (soit 51%) (la cardiopathie ischémique (n=8) ou valvulaires (n=2). 5 patients étaient suivis pour une insuffisance rénale chroniques (IRC) soit 5,6%, et 3 patients (3,4%) présentaient une pathologie psychiatrique (2 suivis pour une dépression et un pour une schizophrénie), 7 patients (8%) étaient suivie pour une neuropathie (4 patients pour un accident vasculaire ischémique, 2 patients pour une Sclérose en plaque, et un seul patient pour la maladie parkinson). 2 patients avaient un antécédent connu de néoplasie, il s'agit d'un patient suivie pour un adénocarcinome de prostate et une autre patiente traité pour un myélome multiples

Les autres pathologies sont présents dans le tableau suivant.

Tableau 6 la répartition des cas selon leurs antécédents pathologies

Les antécédents (Nb)		Nombre	Pourcentage
Diabète		16	18%
HTA		18	20,4%
IRC		15	5,6%
Cardiopathie	Ischémique	8	9%
	Valvulaires	3	3,4%
Neuropathie	AVC	4	4,5%
	SEP	2	2,2%
	Maladie parkinson	1	1,1%
Arthropathie	SPA	4	4,5%
	Goute	1	1,1%
	Rhumatisme non documenté	2	2,2%
Néoplasie	Myélome multiple	1	1,1%
	ADK prostate	1	1,1%
Psychiatrique	Dépression	2	2,2%
	Schizophrénie	1	1,1%
Maladie de Behcet (atteinte cardiaque)		1	1,1%
Intoxication aux huiles frelatées		2	2,2%
RCH		1	1,1%
Infection	VIH	00	00%
	HVB	3	3,4%
	HVC	00	00%
	Tuberculose	3	3,4%
	Leishmaniose	01	1,1%

Pour **les antécédents toxiques**, Le tabagisme actif était rapporté chez 15 patients (soit 17%), l'alcoolisme chez 7 patients (7,9%), alors que 4 patients étaient des toxicomanes (4,5%). 3 patients (3,4%) avaient une notion de prise de plante sans mentionner le type de plantes prises, et 2 antécédents de toxidermie sont également soulignés (2,2%). A noter également l'antécédent d'intoxication aux huiles frelatées chez 2 patients.

La prise médicamenteuse a été identifiée chez 32 patients de notre population, soit 36,3%, dont 20 patients hospitalisés pour une toxidermie. Aucune hyperéosinophilie iatrogène soupçonnée liée à l'administration médicamenteuse n'a été identifiée ou signalée dans les dossiers des patients en dehors des toxidermies.

Les prises médicamenteuses sont variées :

Les médicaments des maladies cardiovasculaires sont notés chez 14 patients soit 15,9% de la population et 43,7% de l'ensemble des prises médicamenteuses, souvent on note la prise de plusieurs molécules à la fois chez le même patient (n= 10), rare sont les malades qui sont traités par une seule molécule (n= 4).

Tableau 7 les différentes classes thérapeutiques des cardiovasculaires observées chez les patients, ainsi que leur nombre.

La Classe thérapeutique	Le nombre de patient
Inhibiteurs de l'angiotensine II (ARAI)	8
Diurétique : furosémide	6
Anti agrégant plaquettaire	6
Inhibiteur calcique	4
Beta bloquant	3
Diurétique :spirinolactone	3
Anti-vitamine K (AVK)	2
Anti arythmique	1

La prise de l'allopurinol était rapportée chez 9 patients soit 28% des prises médicamenteuses, Les antiépileptiques et psychotropes chez 6 patients (18%).

Pour les antibiotiques chez 8 patients (9 %): l'amoxicilline chez 5 patients (5,6%), et sulfamide chez 3 patients (3,7%). Les autres médicaments signalés sont ; les AINS chez 1 patient.

2.Caractères de l'éosinophilie:

Les valeurs d'éosinophilie varient 610/ μ l, entre et 11630/ μ l, avec une moyenne à 1840 / μ l. Cette moyenne est généralement similaire entre les deux sexes, Chez la population masculine la moyenne éosinophilie est de 1826 / μ l avec des extrémités allant de 610 à 11630 / μ l, et chez celle féminine elle est de 1894 / μ l, avec des extrémités allant de 600 à 10000 / μ l.

La répartition de l'éosinophilie en fonction des tranches d'âge est comme suit : pour la section d'âge < 15 ans (n= 7 soit) la moyenne éosinophilie était de 1714/ μ l avec un écart type de 1633,522, les patients âgés entre 15 et 30 ans (n= 11) avaient une moyenne de 1843 / μ l (+/- 3126,194), ceux entre 30 à 45 ans(n=13) une

moyenne de 2879 / μ l (+/-1433,199), puis ceux entre 45 à 60 ans (n=16) à 2338 / μ l , et entre 60 à 75ans (n=25) à 1484 / μ l, les patients plus âgé c'est-à-dire entre 75 à 90 ans présentaient une moyenne de 1385/ μ l. Alors que les 2 patients âgés plus de 90ans avaient une moyenne de 1280/ μ l.

Tableau 8 le taux moyen d'éosinophilie en fonction des tranches d'âge

La tranche d'âge	Nombre de patient	Le taux moyen d'éosinophilie (/ μ l)	Ecart type
< 15 ans	7	1714	1633,522
15 à 30	11	1843	3126,194
30 à 45	13	2879	1433,199
45 à 60	16	2338	3373,556
60 à 75	25	1484	1118,088
75 à 90	14	1385	827,254
> 90	2	1280	593,970

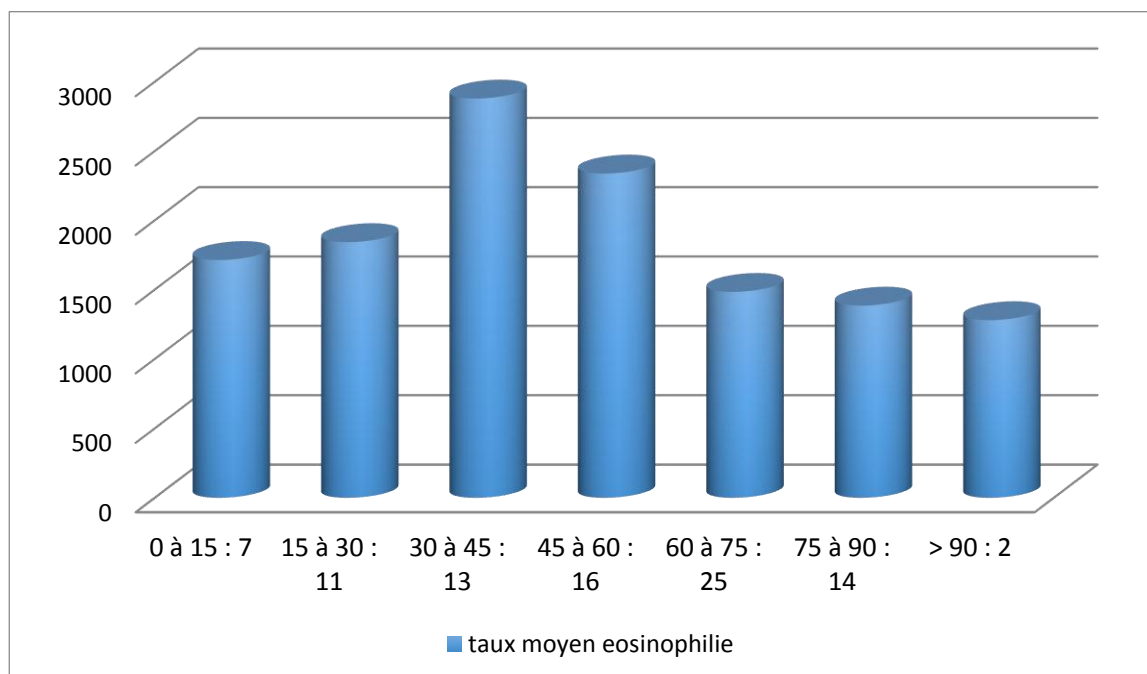


Figure 11 le taux éosinophilie en fonction des tranches d'âge

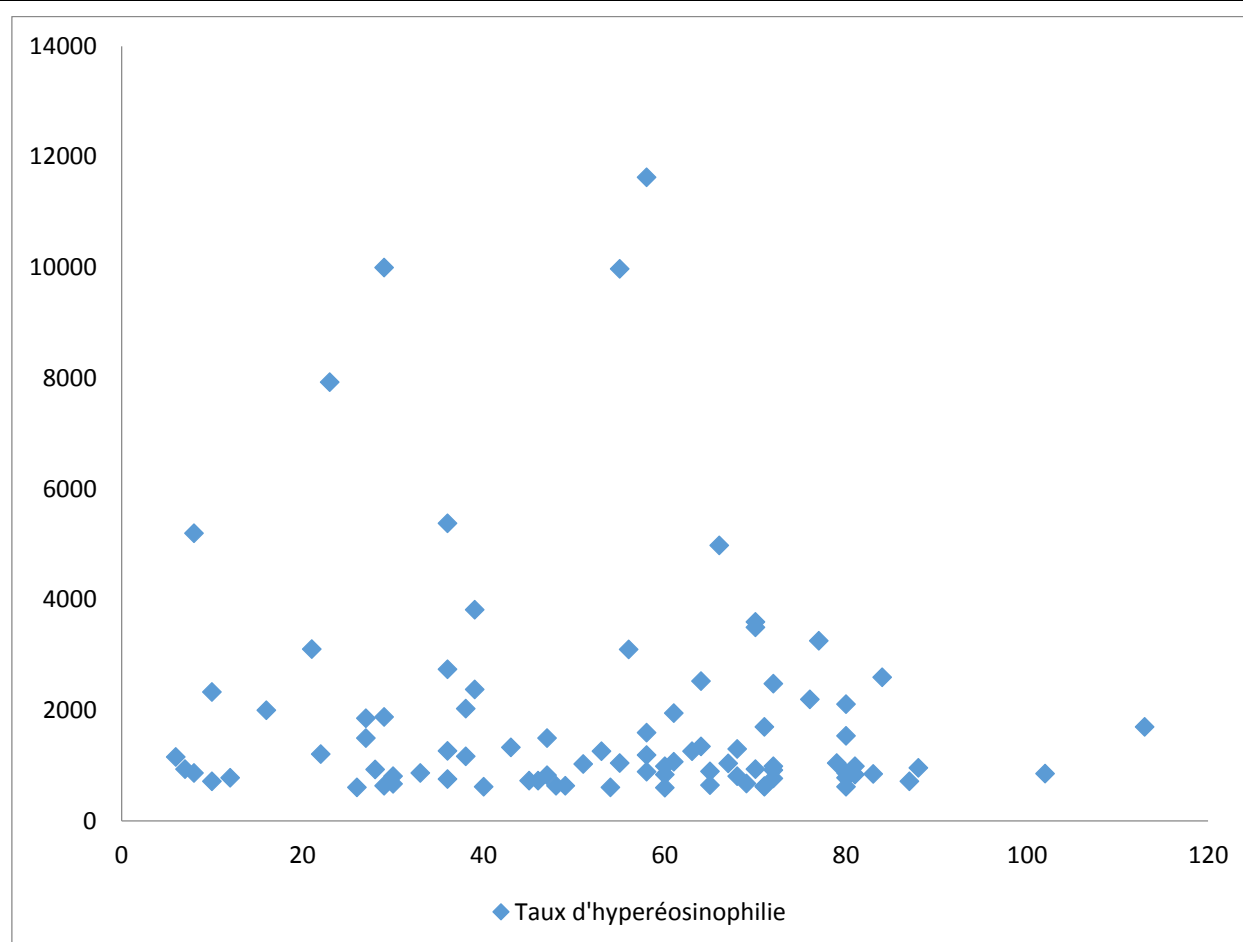


Figure 12 les valeurs de l'éosinophilie de l 'ensemble des malade en fonction de l'âge

Parmi les 88 patients, 40 ont été classés comme ayant une éosinophilie légère (taux $< 1000 / \mu\text{l}$), 15 patients comme modérée (de 1000 à 1500 $/ \mu\text{l}$), et 33 marquée : supérieure à 1500 $/ \mu\text{l}$. Seulement 6 patients (6,8%) ont montré une éosinophilie sévère, supérieure à 5000 $/ \mu\text{l}$.

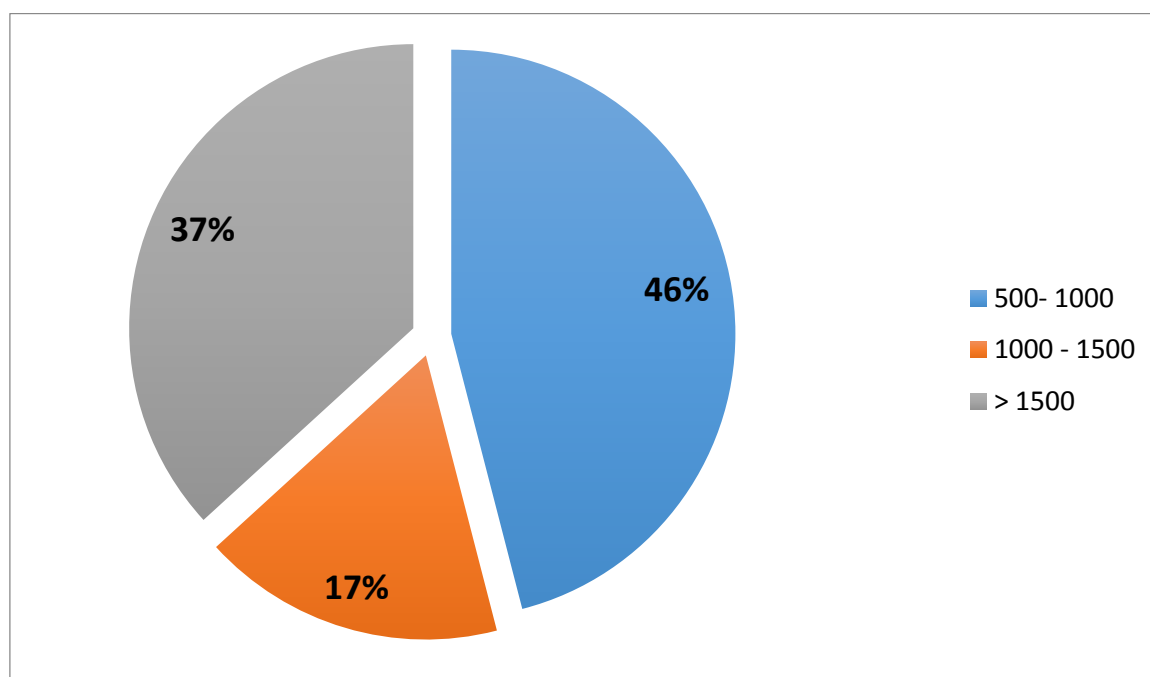


Figure 13 la répartition des patients selon le taux éosinophilie (/μl)

3. Les circonstances de découverte d'éosinophilie

L'éosinophilie sanguine a été diagnostiquée chez les patients, soit au cours d'un bilan d'une dermatose connue associée à une éosinophilie sanguine dans 43% des cas (n=38) patients, soit à l'occasion d'un bilan étiologiques d'une dermatose dans 27,1% des cas (n= 25), alors que chez 26 patients l'éosinophilie était de découvertes fortuites (30%).

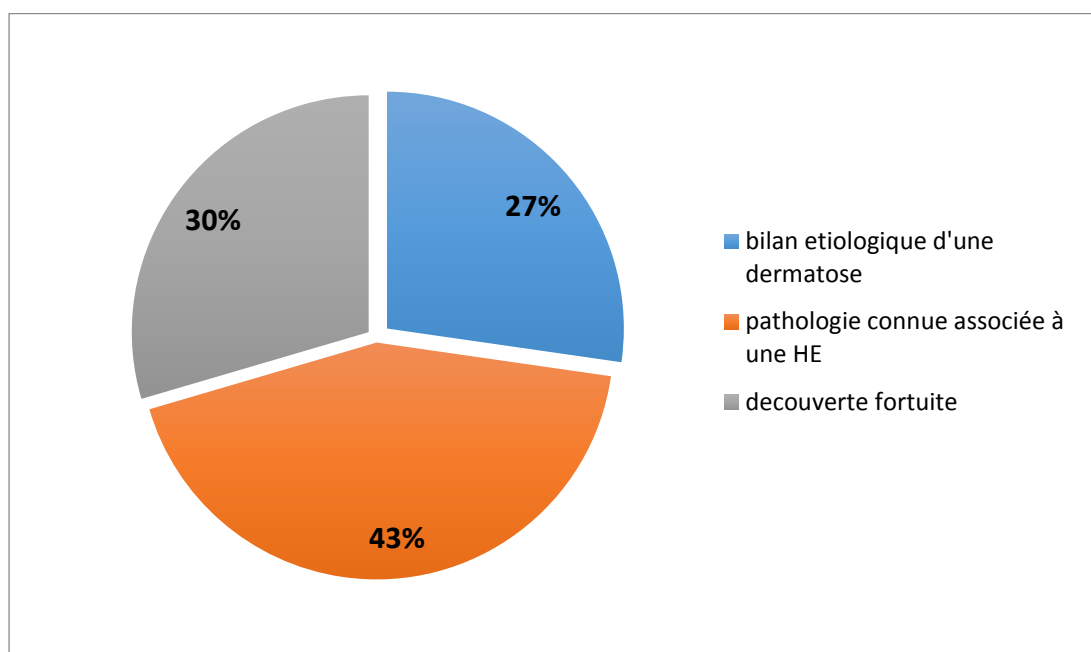


Figure 14 les circonstances de découverte de l'éosinophilie

4. La symptomatologie associée

Au moment de l'hospitalisation, 20 patients (22,7%) présentaient des signes généraux : fièvre (n=13 ; soit 14,77%), amaigrissement (n=11, soit 12,5%), arthralgies (n=8, soit 9%), adénopathies (n=9, soit 10,22%), et un syndrome sec (n=2, 2,27%).

Le signe fonctionnel le plus retrouvé est le **prurit** chez 83,6% des patients (n=74).

Pour les types d'éruptions cutanées, ils sont reparties comme suit : des lésions bulleuses ou vésiculeuse chez 51% des patients, des lésions eczématiformes chez 49%, lésions urticariennes chez 12,7%. 29% des patients ont présenté une érythrodermie (n=26); 7,2% des lésions de vascularites a type de purpura infiltré ou nécrose (n= 7) et 10,9% des lésions de sclérose ou fibrose cutanée (n= 9), 3,4% des lésions du prurigo (n= 3).

Les lésions des muqueuses étaient de l'ordre de 12,5% (n=11) à type des érosions buccales et /ou genitales chez 6,8% des patients (n= 6), de chéilites chez 4 patients soit 4,5% (desquamatives chez deux patients, érosives chez 2 avec un cas de macro-chéilite granulomateuses).

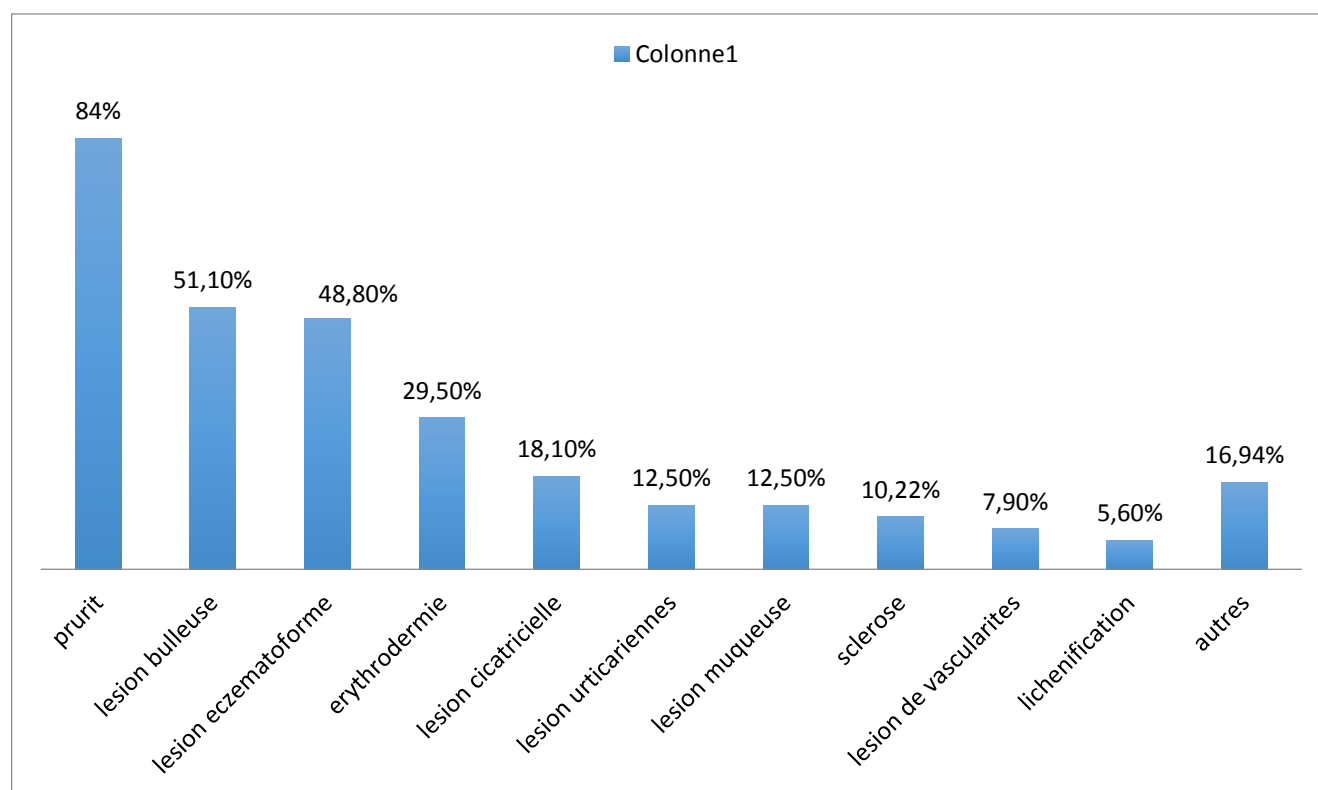


Figure 15 La répartition des signes fonctionnels dermatologiques chez les patients

On a également observé d'autres lésions cliniques plus rares tels que les lésions en cocardes typique ou atypique qui étaient notées chez 2 patients, des lichénifications chez 5 patients, des lésions psoriasiformes chez 2 patients, alopecies chez 2 patients également.

Les signes extra cutanés sont repartis ainsi : quatre patients (4,5%) présentaient des signes respiratoires (toux chez les 4 patient, dyspnée (n=2), hémoptysie (n=1)). Quatre patients (4,5%) avaient une symptomatologie digestive (douleurs abdominales (n=2), constipation (n=2) et dysphagie (n=1), 5 patients (5,6%) avaient une atteinte neurologique (un état de mal épileptique avec signe de focalisation (n=1), syndrome neurologique périphérique (n=3)). Des signes urologiques, ostéo-musculaires et ORL étaient observés chez 2 patients. Aucun patient n'avait un syndrome tumoral.

5. Les étiologies de l'éosinophilie :

5.1. La prévalence des différentes étiologies :

Les causes de l'éosinophilie n'étaient pas toujours connues. Pour 16 patients (18,1%), l'éosinophilie n'était pas prise en compte : ni la présence d'une éosinophilie, ni la valeur numérique des éosinophiles n'étaient mentionnées dans le dossier informatisé ou comptes rendu. Pour 10 patients (11,3%) l'éosinophilie était prise en compte (au moins évoquée une fois dans le dossier) mais aucun diagnostic n'était retenu pour l'expliquer. Finalement, un diagnostic était fait pour 63 patients (71,5%) sur les 88 sélectionnés.

Les étiologies les plus associées à l'éosinophilie sanguine sont : les dermatose bulleuse autoimmunes (30 ,4%), les toxidermies (22,7%), les lymphomes cutanées (8%). Autres étiologies immuno-allergiques étaient moins fréquentes, on dénombrait; 2 cas de DA, 1 cas eczéma, 1 cas d'urticaire. Concernant les étiologies inflammatoires et les maladies de système, nous avons colligées 2 cas de dermatomyosite, 3 cas de Morphée et 1 cas de fascite de Shulman. Les causes parasitaires étaient présentes chez 2 patients seulement. Alors que pour 3 patients le diagnostic est toujours en cours parmi eux nous avons également notés 1 cas de suspicion de SHE.

La comparaison de la fréquence des diagnostics a été évaluée également sans tenir compte des 16 patients pour lesquels l'éosinophilie n'a pas été considérée ou explorée :

5.2. Les dermatoses associées à une éosinophilie sont :

1) Les dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI) :

elles étaient diagnostiquées chez 28 patients soit (38,8%) des cas, elles sont dominées par la pemphigoïde bulleuse (12 patients), puis le pemphigus profond (08 patients) dont un cas était induit par Bensérazide, le pemphigus superficiel chez 03 patients, la pemphigoïde gestationis chez 2 patientes puis l'épidermolyse bulleuse acquise (EBA) et pemphigoïde cicatricielle un cas chacun. Alors que l'ifd n'était pas spécifique dans 2 cas.

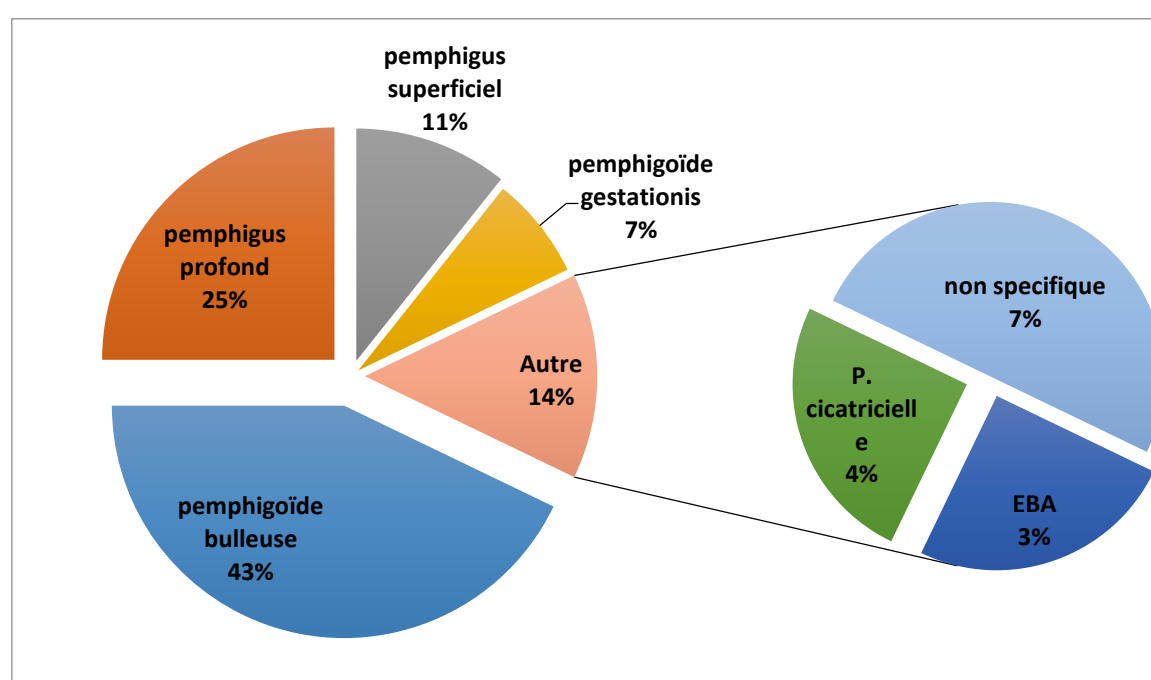


Figure 16 La répartition des DBAI dans notre série

Les patients présentant une DBAI étaient âgés de 63,5 ans en moyenne (médiane 58 ans). Le plus jeune avait 21 ans et le plus âgé avait 102 ans. L'âge moyen des patients présentant une DBAI était de 63,5 ans comparé à l'âge moyen des autres patients qui était de 58 ans.

Chez les 28 patients présentant une DBAI, le taux éosinophilie varié entre 610 et 7900 / μ l, avec une moyenne de 1556,4 / μ l (vs 1840 / μ l le taux moyen de toute la population).

Le taux éosinophilie est différent d'un type de DBAI à l'autre, : 1220 / μ l dans la Pempigoïde bulleuse, 1218 / μ l dans le pemphigus superficiel, 1525/ μ l dans les pemphigus profond, et 5505 / μ l dans pemphigoïde gestationis.

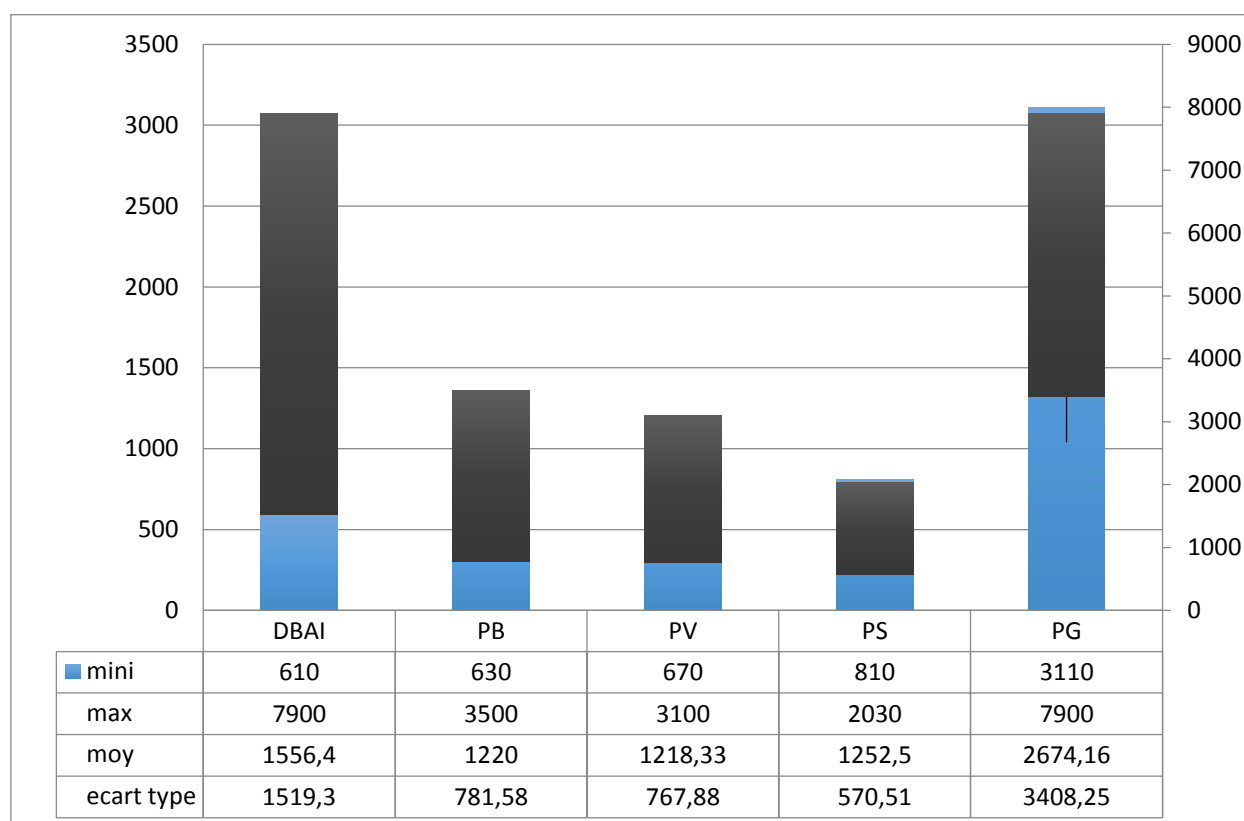


Figure 17 Éosinophilie moyenne en fonction du type de DBAI, avec le taux minimum, maximum, et écart type.

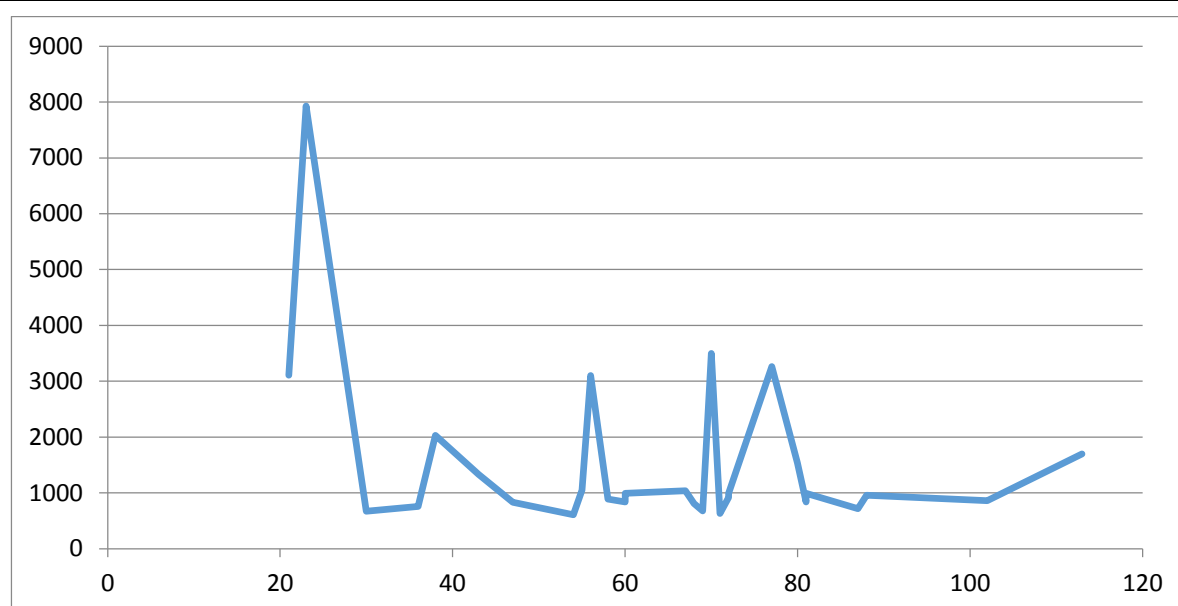


Figure 18 le taux d'éosinophilie en fonction de l'âge dans la catégorie des DBAI

L'évaluation du retentissement, dans le groupe des DBAI, a été faite pour 10 malades, 9 d'entre eux avaient taux éosinophilie $>1000 \text{ } \mu\text{l}$, dont 6 avaient une hyperéosinophilie $> 2000 \text{ } \mu\text{l}$ et un seul patient un taux $> 5000 \text{ } \mu\text{l}$; Le bilan était normal pour tous les patients.

Les patients n'ayant pas bénéficié d'un bilan de retentissement sont de l'ordre de 25% (n=18), ils avaient tous une éosinophilie inférieure à $2000 \text{ } \mu\text{l}$, 5 entre 1000 et $1700 \text{ } \mu\text{l}$, le reste avait des taux $< 1000 \text{ } \mu\text{l}$.

Nous avons noté que 4 cas de pemphigus superficiel ont bénéficié d'un bilan étiologique minimal d'éosinophilie avant de l'attacher au pemphigus.

Pour l'évolution de l'éosinophilie, la résolution était obtenue pour 26 patients avec des délais variable allant de 1 à 4 semaines par rapport à la résolution de la dermatose ; la persistance de l'éosinophilie dans 1 cas, alors qu'on a noté une aggravation isolée chez un patient, il s'agit d'un cas de pemphigus induit où le patient continué a aggravé l'éosinophilie jusqu'à l'arrêt du traitement inducteur (Madopar : benzerasinde + levopoda).

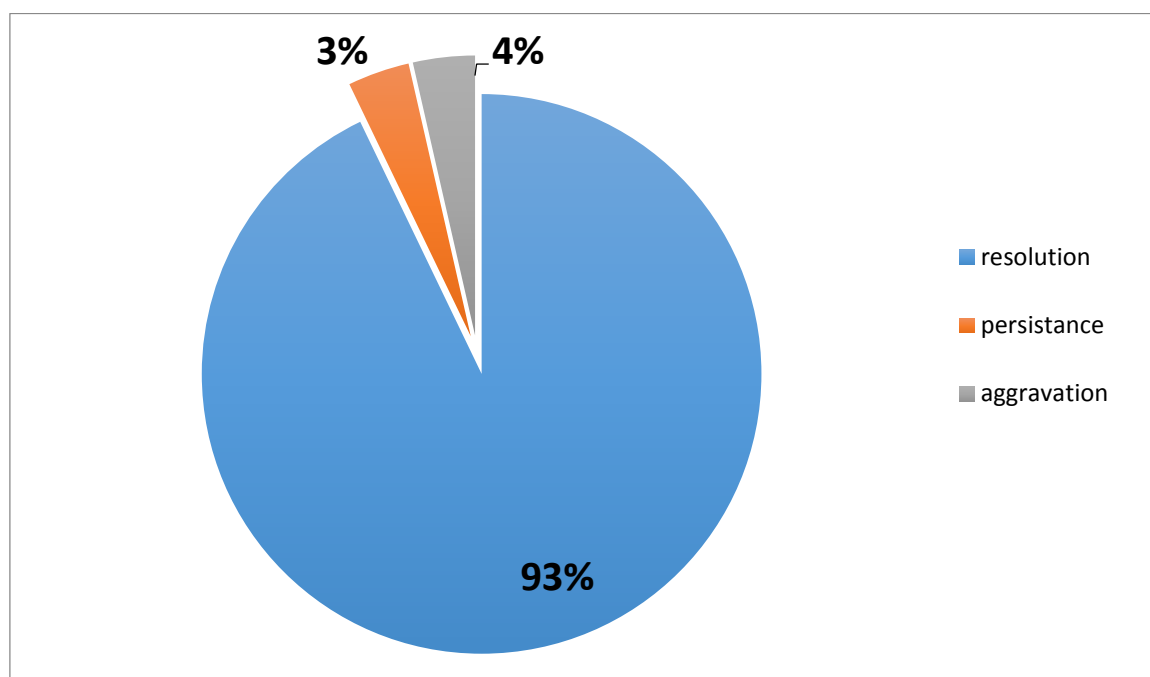


Figure 19 l'évolution des patients du groupe DBAI

2) Les toxidermies

Les toxidermies présentent la 2eme cause éosinophilie dans notre série, en effet elles étaient identifiées chez 20 cas soit 27,7%, essentiellement de type DRESS syndrome chez 70% des cas (n=14) puis exanthème maculo-papuleux chez 20% soit 4 patients.

La répartition des types de toxidermie est détaillée dans la figure suivante :

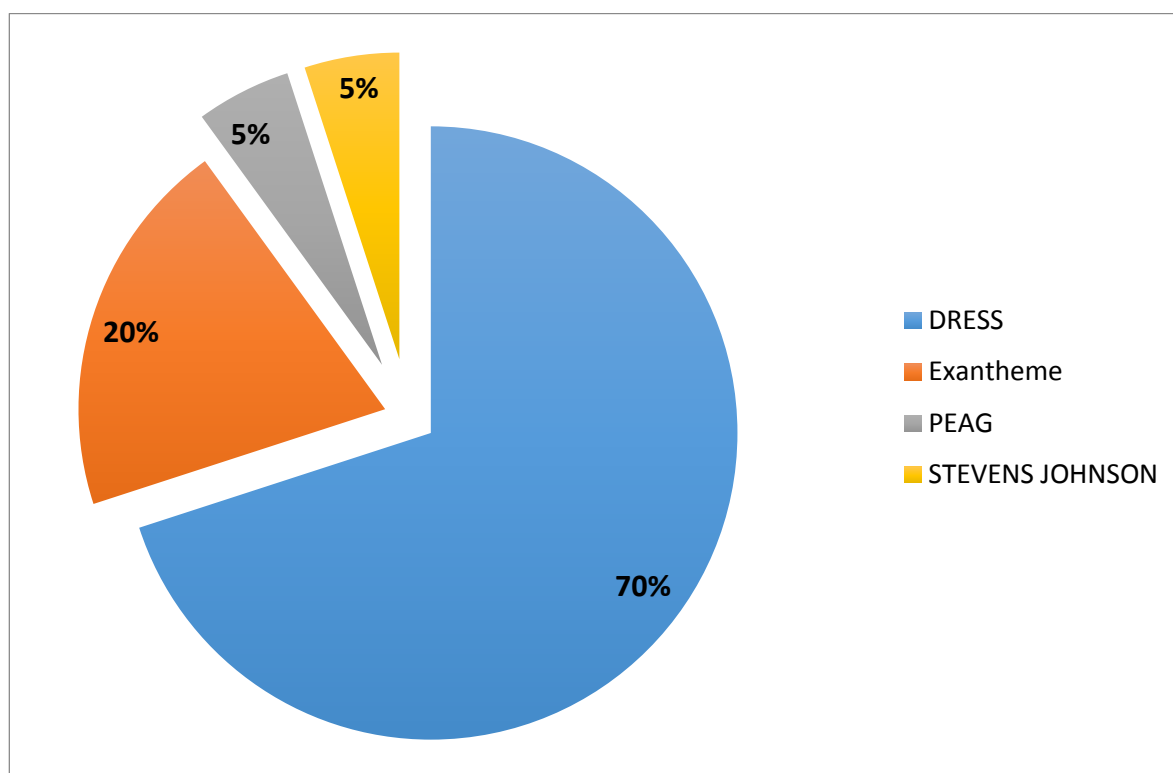


Figure 20 la répartition des cas de toxidermie selon le type

L'âge moyen dans cette catégorie était de 57,35 ans (médiane 58), avec des extrêmes de 10 à 84 ans, Versus de 58 ans chez les autres patients.

Le taux éosinophilie variait de 770 à 4900 / μ l, la moyenne était de 2012,3 4900 / μ l (écart type de 1977,26).

Tableau 9 Le taux éosinophilie en / μ l en fonction du type de toxidermie

<i>Toxidermie</i>	<i>Nombre</i>	<i>Taux maximal</i>	<i>Taux minimal</i>	<i>Taux moyen</i>	<i>Ecart type</i>
<i>DRESS</i>	<i>14</i>	<i>1190</i>	<i>4900</i>	<i>3048,5</i>	<i>1974,5</i>
<i>Exanthème</i>	<i>4</i>	<i>770</i>	<i>1860</i>	<i>1287,5</i>	<i>1727,4</i>
<i>PEAG</i>	<i>1</i>	<i>1270</i>	–	–	–
<i>SJ</i>	<i>1</i>	<i>720</i>	–	–	–

Dans les 14 cas de *DRESS syndrome*, le taux moyen éosinophilie était de 3049 / μ l. Les molécules les plus incriminées étaient : allopurinol dans la moitié des cas (n=8), les antiépileptiques dans 2 cas , les spécialités cardiaques dans 2 cas, la Sulfasalazine et l'amoxicilline protégée un cas chacune. Alors que la cause n'a pas été trouvée dans 1 seul cas.

Les 14 patients ont bénéficié d'un bilan d'évaluation, il n'a pas objectivé de retentissement viscéral mise à part la cytolysé ou la rhabdomyolyse liée à l'atteinte systémique du DRESS syndrome.

Nous avons noté que tous les cas de Dress syndrome avaient un taux éosinophilie > 1000 / μ l, De même, tous les cas avec atteinte systémique, notamment cytolysé hépatique ou insuffisance rénales ou rhabdomyolyse avaient un taux éosinophilie supérieur à 1500/ μ l.

Tableau 10 : l'atteinte systémique dans le Dress Syndrome en fonction du taux d'éosinophilie et de la molécules en cause.

Taux éosinophilie	Molécule	Atteinte hépatique	Atteinte rénale	Rhabdomyolyse	Autres
1190	Allopurinol	Non	IR	Non	Anémie inflammatoire
1350	Carbamazépine	Non	Non	Non	Non
1700	Allopurinol	Non	IR	Non	Non
1850	Sulfasalazine	Non	Non	Non	Non
1880	Allopurinol	Cytolyse	IR	Non	Non
2110	Allopurinol	Non	Néphrite interstitiel immuno-allergique	Non	Anémie
2200	Aucune	Cytolyse	Non	Oui	Non
2380	Allopurinol	Cytolyse	Non	Oui	Non
2480	Allopurinol	Non	Non	Oui	Non
2600	Amoxicilline	Non	Non	Non	Non
2740	Phénobarbital	Cytolyse	Non	Oui	Non
3600	Allopurinol	Cytolyse	IR	Oui	Non
4980	Allopurinol	Cytolyse	Non	Non	Non
11630	ARA II	Cytolyse	IR	Oui	Anémie

L'évolution des cas de DRESS syndrome était comme suit : la résolution de l'éosinophilie est survenue chez 13 patient, la persistance chez une seule patiente.

Dans les cas *d'exanthème maculeux papuleux*, le taux moyen d'éosinophilie était de plus faible : 1287 / μ l, pour des extrêmes de 770 et 1860. Tous dus à la amoxicilline avec une imputabilité commune avec allopurinol pour un patient. Chez ces 4 patients, le bilan d'évaluation est pratiqué chez 3 d'entre eux. L'évolution était favorable pour les 4 patients.

3) Les pathologies tumorales

La pathologie tumorale occupe le 3eme rang par 7 patients, dont 6 étaient des mycosis fongoïde, dans l'autre cas, il s'agit d'un adénocarcinome de prostate admis pour érythrodermie paranéoplasique. L'âge moyen de cette catégorie est de 46,6 ans.

La moyenne d'éosinophilie était de 809 / μ l. Le taux le plus élevé était noté au cours de érythrodermie paranéoplasique (1073 / μ l).

4) Les autres étiologies :

Il s'agit de 4 cas de Morphée, 2 cas de Dermatomyosite, 2 cas de dermatite atopique, 1 cas de eczéma systémique, et un cas de scléromyxoedème.

5) Les éosinophilies de découverte fortuite

Chez 25 patients l'éosinophilie était de découverte fortuite, elle a été découverte à l'occasion du bilan de plusieurs dermatose à savoir : maladie de behcet, pustulose de Sneddon–Wilkinson, érythème polymorphe post herpétique, impétigo, la sarcoïdose cutanée, brûlure thermique, pelade, érysipèle, bullose du diabétique, carcinome épidermoïde cutanée.

Chez ces patients, excepté les 15 patients non pris en compte, l'origine parasitaire a été retenue pour 2 patients, dont un sur la base du succès du traitement présomptif antiparasitaire.

A noté également 5 cas de psoriasis érythrodermies avec des taux allant de 870 à 3820 / μ l, avec une moyenne de : 1834 / μ l

6) Les étiologies d'éosinophilie retenue :

Au total, les étiologies les plus associées à l'éosinophilie sanguine sont : les DBAI (31 ,8%), les toxidermies (22,7%), les lymphomes cutanés (6,8%), on a également noté 2 cas de DA et un cas d'eczéma systémique. Pour les étiologies extra dermatologiques, les causes parasitaires étaient présentes chez 2 patients seulement, les 2 présentant un prurit anal. Nous avons également notés 1 cas de suspicion de SHE dont les investigations étiologiques sont toujours en cours.

Dans 11, 3% des cas, l'éosinophilie reste inexpliqué après un bilan de 1ere intension, et 17% des cas d'éosinophilie ne sont pas considérés.

Les diverses étiologies sont détaillées dans le tableau suivant :

Tableau 11 Proportion des différentes étiologies

	<i>Etiologie retenue</i>	<i>N (%)</i>
Cause inconnue	L'éosinophilie n'a pas été prise en compte	16 (15,9%)
	Aucune étiologie retrouvée	10 (11,36%)
Causes tumorales	Hémopathies - Mycosis Fongoide	6 (5,6%)
	Tumeur solide : -adénocarcinome prostate	1 (1,1%)
Infectieuse	Parasitaires : - Ectoparasites - Oxyrose - Autres	- 0 - 2 (2,2%) - 0
	Virales	- 0
	Bactériennes	- 0
Immuno allergique :	Toxidermie : - DRESS - Exanthème - PEAG - SJ	- 14 (15,9%) - 4 (4,5%) - 1 (1,1%) - 1 (1,1%)
	- Urticaire – Angioœdème □ - Dermatite atopique - Eczéma	- 1 (1,1%) - 2 (2,2%) - 1 (1,1%)
	- Pemphigoïde bulleuse - Pemphigoïde gestationis - Pemphigus - EBA	- 12 (13,6%) - 2 (2,2%) - 10 (11,3%) - 1 (1,1%)
Maladie de système :	- Sclérodermies - Lupus	- 0 - 0
	- Dermato/polymyosite - Morphée	- 2 (2,2%) - 3 (3,4%)
	- Vascularites	- 0
	- Fascite de Shulman - Suspicion de SHE	- 01 (1,1%) - 01(1,1%)

6. L'Exploration d'éosinophilie

a) Bilan de retentissement :

Au cours de l'évaluation faite durant leurs hospitalisations, 44,4% des patients (n= 39) ont bénéficié d'un bilan de retentissement de l'éosinophilie, alors que 55,6% (n=49) n'ont pas bénéficié de ce bilan. La répartition des nombres de malades ayant fait le bilan de retentissement selon le taux éosinophilie est comme suit :

Tableau 12 le pourcentage de patient ayant bénéficié du bilan de retentissement selon le taux éosinophilie

Taux d'éosinophilie	Nombre de patient	Pourcentage
< 1000	6 /39	15%
1000 – 1500	7/39	18%
1500– 5000	21 /39	54%
> 5000	5/ 39	13%
Totale	39/39	100%

D'une autre manière, 13 patients seulement, parmi 55 patients ayant une éosinophilie de 500 à 1500 / μ l, avaient bénéficié du bilan de retentissement soit 14,77%.

Chez les 33 patient présentant une hyperéosinophilie supérieur à 1500 / μ l, 26 patients ont bénéficié d'un bilan de retentissement soit : 78,78%. Excepté un, tous les patients avec HE sévère (> 5000) ont bénéficié du bilan de retentissement.

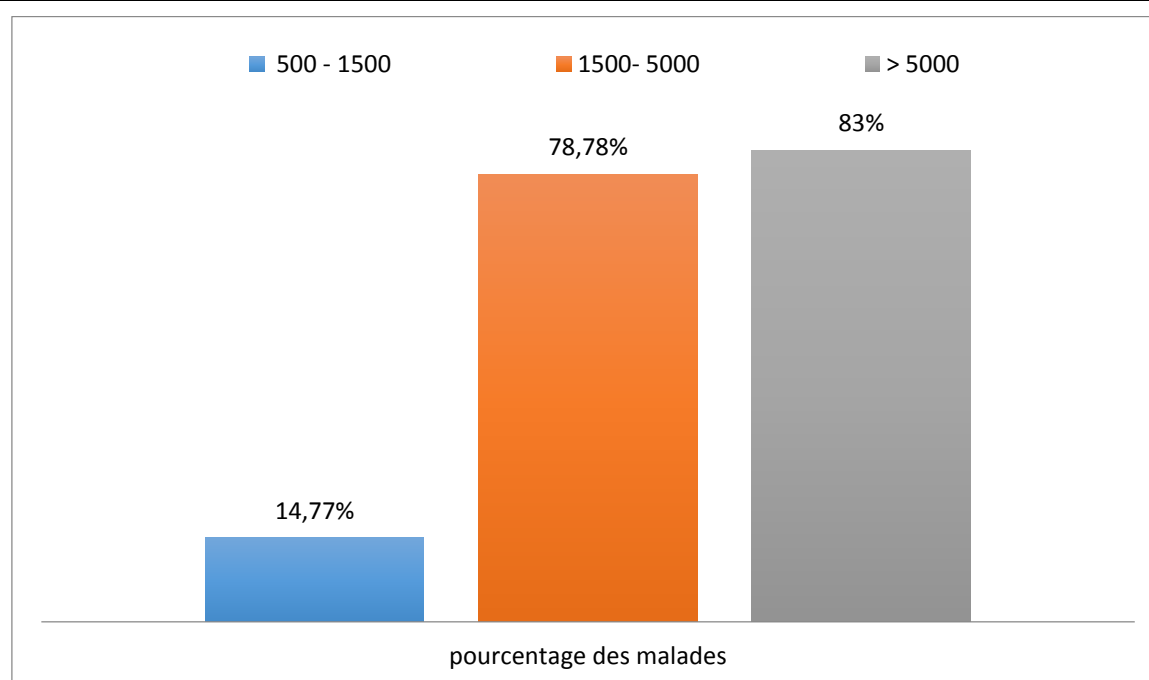


Figure 21 : La recherche de retentissement en fonction du taux d'éosinophilie

Pour ce qui est du bilan de retentissement d'éosinophilie, il était fait de bilan de cytolysé et cholestase hépatique, une fonction rénale, bilan cardiaque fait enzyme musculaire (CPK, cpkmb et troponine) et ECG, avec radiographie thoracique.

En aucun cas, ce bilan n'avait objectivé une atteinte cardiaque, pulmonaire ou neurologique, ou digestive.

b) Bilan étiologique :

Pour le bilan étiologique de l'éosinophilie, il n'est pas standardisé ; En effet l'examen parasitologie des selles était réalisé chez 09 patients, il était positif dans 1 cas seulement. Aucun patient n 'a bénéficié de sérologie parasitaire dans notre contexte.

L'échographie abdominale était réalisée chez 16 patients, et la radiographie thoracique chez 20 patients, tous sans anomalie. Le test allergologique cutané était réalisé chez 3 patients dont une urticaire, le dosage des ige totales chez 5 patients, et la valeur était supérieur à 150 UI/ml chez 2 patients ;

Les sérologies virales étaient fréquemment pratiquées (n=21 cas), toutes négatifs pour VIH, et elle a montré dans 2 cas une sérologie hépatique B positive.

Pour le bilan immunologique, l'anticorps antinucléaire était réalisé chez 6 patients et positif chez 2, les ANCA chez 2 patients : négatifs, anticorps anti DNA natif chez 1 seule patiente.

La ponction sternale était réalisée chez 2 patients présentant une hyperéosinophilie prolongée, et elle a montré une myélofibrose sans myélodysplasie dans un cas, et une accentuation de la lignée myéloïde (le reste de l'exploration sont toujours en cours.

La quasi totalité des patients hospitalisés bénéficie d'un bilan biologique selon leurs affections dermatologiques, généralement la découverte d'éosinophilie peut précéder ou être concomitant à des bilan biologique parfois exhaustif dans le cadre du bilan étiologique ou pré-thérapeutique. Généralement tous les malades bénéficient d'une NFS, CRP, fonction rénale et hépatique.

La distinction entre un bilan étiologie éosinophilie et le bilan de la dermatose, s'il n'était pas signalé, était parfois impossible.

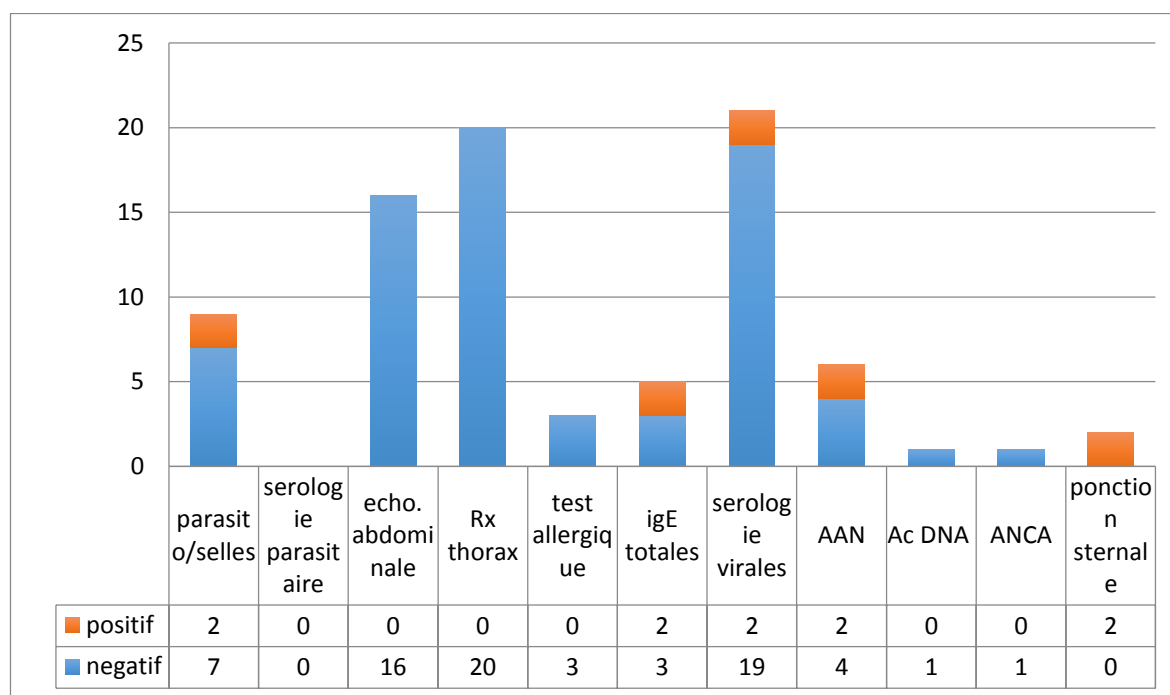


Figure 22 : fréquence de réalisation de chaque bilan etiologique

c) Éosinophilie tissulaire

37 patients ont présenté une éosinophilie tissulaire lors d'une biopsie cutanée, dont 18 avaient des maladies bulleuses, 13 toxidermies, deux tumeurs malignes, un érythrodermie paranéoplasique, une fascite de Shulman, deux dermatites eczématiformes non spécifique dont le diagnostic est toujours en cours.

En plus de tissus cutané, l'infiltrat tissulaire a également intéressé le fascia : fascite de shulman (n=1), le muscle : dermatomyosite (n=1) et la moelle osseuse (n=1).

7. Devenir des patient : l'évolution d'éosinophilie

Au terme d'évolution, 53 patients (60,22%) de la série ont présenté une résolution de l'éosinophilie après amélioration ou guérison de la pathologie sous jacentes, parmi eux, 21 cas de résolution rythmé par l'évolution en poussé/rémission de la dermatose. Alors que dans 6 cas, la résolution de éosinophilie était spontanée. Nous avons noté la persistance de l'éosinophilie Chez 25 patient (24,4%), l'aggravation isolée chez un seul patient. 3 patients (7%) avaient rechuté après une amélioration transitoire. Au sujet de la mortalité, aucun décès n'était enregistré.

DISCUSSION

Selon OMS, Les maladies d'éosinophiles représentent un large éventail de conditions pathologiques caractérisées par divers degrés d'hyperéosinophilie persistante du sang et / ou des tissus, avec un potentiel de dysfonctionnement des organes terminaux [51], cette définition regroupe les éosinophilie sanguine et tissulaire. L'éosinophilie sanguine est définie par un taux éosinophile dans la formule sanguine > 500 élément/mm² ($500 / \mu\text{l}$), taux normal des éosinophiles dans le sang périphérique est compris entre $50 - 500 / \mu\text{l}$. Au delà éosinophilie est classée en éosinophilie légère ($< 1500 / \mu\text{l}$), éosinophilie modérée ($> 1500 / \mu\text{l}$) ou éosinophilie sévère ($> 500 / \mu\text{l}$).

Le PNE provient, comme les autres granulocytes, de la moelle osseuse. Sa production, maturation et survie sont favorisées notamment par les cytokines IL-3, IL-5 et le facteur de croissance GM-CSF. Le taux d'éosinophiles circulant varie en fonction de la production médullaire, de leur migration dans les tissus et du taux d'apoptose. La migration des PNE dans les tissus dépend de molécules d'adhésion et de chémokines.[52] En condition physiologique, la majorité des PNE se trouvent en siège tissulaire, aux interfaces muqueuses avec l'environnement, notamment aux niveaux pulmonaire et gastro-intestinal.³ A noter un rythme circadien inverse de celui du cortisol, ce dernier abaissant le taux de PNE. Le PNE joue un rôle important dans la réponse immunitaire surtout antiparasitaire, mais également dans les réactions d'hypersensibilité. L'Infestation parasitaire et la réaction allergique induisent une stimulation de lymphocytes helper de type 2 (TH2), qui sécrètent préférentiellement des cytokines IL-4, IL-5 et IL-13. L'IL-5 joue certainement un rôle-clé puisqu'elle stimule la prolifération des PNE et prolonge leur survie. [18], [20]

Les PNE activés libèrent le contenu de leurs granules et exercent ainsi une action toxique sur les tissus environnants. Ce mode d'action permet de neutraliser des micro-organismes trop grands pour être phagocytés. Parmi les substances libérées figurent diverses protéines cationiques (*eosinophil peroxydase, major basic*

protein (MPB), *eosinophilic cationic protein* (ECP)), des cytokines et des médiateurs de l'inflammation (leucotriènes, prostaglandines, *platelet-activating factor* (PAF)). [53]–[55]

Les étiologies de éosinophilie peuvent être divisées en trois catégories différentes : [8] l'éosinophilie réactive (ou secondaire), l'éosinophilie clonale (ou primaire), et le syndrome hyperéosinophilie (SHE).

Il existe des cas exceptionnels d'hyperéosinophilie familiale liée à un défaut sur le chromosome 5 et transmise sur un mode autosomique dominant. Cependant, l'éosinophilie sanguine est la plupart du temps secondaire à une pathologie acquise. On peut différencier grossièrement les *éosinophilies secondaires* à une stimulation cytokinique (notamment via l'il-5) des *éosinophilies primaires* sur expansion clonale. Les éosinophilies secondaires ou réactionnelles sont de loin les plus fréquentes et représenteraient > 95% des cas. Elles sont induites par une stimulation des lymphocytes TH2 (parasitose, allergie...) ou suite à l'activation d'autres cellules immunitaires, dont les mastocytes. Elles peuvent également être paranéoplasiques suite à la production de cytokines par les cellules lymphomateuses ou cancéreuses. L'objectif est d'exclure en premier lieu une éosinophilie secondaire puisque *l'éosinophilie primaire ou clonale* est beaucoup plus rare. [52], [56], [57] . Enfin, les éosinophilies, pour lesquelles aucune cause n'est identifiée, sont appelées *idiopathiques*. Avec les avancées diagnostiques, notamment dans le domaine de l'hématologie, la fréquence de cas idiopathiques est à la baisse [52].

Une éosinophilie soutenue peut entraîner des dommages aux tissus quelle que soit son origine. L'activation des éosinophiles, et en particulier la libération du contenu des granules, s'avère cytotoxique, active les cellules endothéliales, favorise la formation de thromboses et est neurotoxique. Ces effets toxiques peuvent se répercuter sur la fonction de plusieurs organes. [24]

L'éosinophilie est une anomalie fréquente de l'hémogramme qui s'avère pourtant parfois mal connue ou négligée par certains praticiens malgré la transversalité des pathologies associés. Les informations de la littérature portant sur les patients atteints d'éosinophilie font cependant défaut.

Rare sont les articles qui révèlent les étiologies des éosinophilies, Encore plus rare ceux qui établissent un panorama des étiologies chez les patients suivis en dermatologie, puisque la plupart des écrits s'intéressent aux patients de médecine interne ou d'infectieuse.

1.Prévalence :

L'incidence de l'éosinophilie varie selon le type d'étude, la région géographique où l'étude est menée et la valeur seuil d'éosinophilie choisie. Une étude américaine, portant sur 195 000 patients non sélectionnés et fixant le seuil pour l'éosinophilie à $0,7 \text{ G/l}$, indique une incidence de 0,1%. . D'autres estiment l'incidence d'une éosinophilie sanguine à 1-1,5% [57] [58] .

2.Caractéristique de la population :

Dans notre étude, la prédominance du sexe était féminine, avec ratio homme/femme était de 0,83. Une donnée contradictoire avec l'étude israélienne de Sade et al. Incluant 100 patients pris en charge en service spécialisé; la population était majoritairement masculine (58%) [58], la même constatation était rapporté dans les études de Schulte et al [59], Meltzer et al [60], Ang et Lombardi [61]. Et Pardo avait rapporté un sex ratio 1,375 [62]. A l'inverse, dans l'étude hollandaise de Baaten [63], il y a avait une prédominance de femmes (sex ratio 0,759). Une parité parfaite était respectée pour une série de 100 patients de Fauchais et al (sex ratio 1) [64]. Selon le Insee, en France en 2016, le rapport hommes/femmes était de 0,94 dans la population

générale [65]. [6] l'explication à cette répartition inéquitable entre hommes et femmes n'est pas connue.

La population de notre étude était âgée en moyenne de 53 ans, avec des variations selon les causes d'éosinophilie. Les patients ayant une éosinophilie d'origine tumorale ou allergique étaient plus jeunes que celle liée aux DBAI: l'âge moyen des patients présentant une DBAI était de 63,5 ans; versus 58 ans qui est l'âge moyen des autres patients. Quoique aucune notion de voyage n'a été noté dans notre échantillon, il paraît que cette population de voyageur était significativement plus jeunes dans la littérature [66] ; Cela explique que les études s'intéressant aux éosinophilies au retour de voyage aient une moyenne d'âge plus basse. En France en 2016, l'âge moyen de la population était de 42,1 ans, mais la population hospitalisée est plus âgée : plus du tiers des séjours à l'hôpital concernent les sujets > 65 ans [67]. Ceci peut reconforter nos données puisque notre échantillon est présenté uniquement de patients hospitalisés.

Dans une étude de hôpital de recherche de kaproni en inde , faite sur 100 cas au sein du service de dermatologie, la plupart des patients (40%) étaient âgés de 40 à 60 ans [68], Ang et de Lombardi quand a eux on rapporté un âge moyen proche de 60-65 ans [61] [6]. [58]

3.Caractéristique de la éosinophilie :

Les valeurs d'éosinophilie varient entre 610 et 11630 E/mm², avec une moyenne à 1840 E/mm² (+ /- 2064,9 écart type) , cette moyenne est différente d'une étude à une autre , selon les échantillons et les seuils éosinophilie choisis, en effet, Sade et al, ont rapporté un chiffre plus important d'éosinophilie avec une moyenne de 4107 ± 7254 / µl (moyenne ± écart-type) [58]. Les taux sont plus bas dans la série de Makkar et al, ou le taux moyen éosinophilie était de 3347.66 /µl,

avec un écart type de 5157.33 pour des taux allant de 600 à 22500 / μ l, alors que la plupart des patients (52%) avaient une éosinophilie entre 350 et 1500 / μ l, 34% entre 1500–5000/ μ l, et 14% une éosinophilie sévère > 5000 / μ l, [69], la même constatation est retrouvée dans la série de Subramony , qui a rapporté que 56% des patients de la série avaient une éosinophilie légère, et 42% une éosinophilie modérée, et seulement 2% ont montré une éosinophilie marquée, (> 1500 cellules E/ μ l [12]. Nous avons rapportés, Parmi les 88 patients, 46% d'éosinophilie légère, 17% d'éosinophilie modérée, et 37% d'éosinophilie marquée. Cette répartition est variable d'une série à une autre en fonction des seuils d'éosinophilie sanguine choisis.

4. Les signes cliniques :

Les symptômes lors de l'inclusion sont essentiellement cutanés, toutefois ils sont très hétérogènes, le prurit est le maître symptôme présent chez 83,6%, suivi des lésions bulleuses (51,1%), lésions eczématiformes (49%) puis les érythrodermie chez 29,5% des cas. Les autres signes étaient très divers.

Les signes généraux étaient présents chez 22,7%, en premier plan la fièvre (14,77%) et amaigrissement (12,5%).

Les malades présentaient également des signes extra cutanés, tel que les signes respiratoires (4,5%), digestifs, neurologiques (5,6%).

Sade et al rapporte des signes généraux chez 20%, suivis des signes cardiovasculaires (18%), 12% cutanés et 10% avec des symptômes respiratoires. Pour lui la plupart des patients présentent des signes d'appel en rapport avec un seul appareil, rare pour ceux qui présentent des signes d'appel multi systémiques [58].

Les signes cliniques rapportés par les malades sont en grande partie liés à leurs pathologies de base, mais il existe des signes systémiques qui peuvent être en rapport avec une éosinophilie (dyspnée, douleur abdominale...), Sans que l'association entre

ces signes et la sévérité de l'éosinophilie, ou l'existence de signe de complication au bilan de retentissement soit significative.

5. Les grands cadres diagnostics :

Dans notre étude, et contrairement aux données de la littérature, l'affection la plus souvent associées à un éosinophilie sanguine était les DBAI, (30,4%), suivi par les causes allergiques notamment les toxidermies. Autres étiologies immuno-allergiques étaient variées et moins fréquentes ; Il existe une discordance avec les études précédentes qui retrouvaient comme principale étiologie de éosinophilie les causes allergiques [61][58].

La seule série traitant exclusivement les malades de dermatologie rapporte dans 28% des cas l'urticaire chronique, suivie du prurit généralisé dans 16%. L'eczéma et les réactions médicamenteuses ont été diagnostiqués dans 10% des cas, alors que les DBAI constitue 6% des cas[68]. Dans notre série la plupart des toxidermies rapportées sont celle prises en charge en milieu hospitalier, les toxidermies simples ainsi que les autres causes immunoallergiques moins grave font défaut puisqu'elles sont prises en charge en ambulatoire. D'un autre côté, la plupart des DBAI sont prise en charge en milieu hospitalier ce qui rend leur prévalence plus élevé.

1. Les DBAI

Les DBAI sont une situation fréquemment associée à éosinophilie sanguine, non seulement les pemphigoïde bulleuse et gestationis comme souvent rapporté dans la littérature, mais aussi les pemphigus profond et superficiel, les épidermolyses bulleuses acquises, pemphigus, dermatite herpétiforme [48]. Ceci nous épargne de faire un bilan étiologique supplémentaire d'éosinophilie, et de se contenter de la surveillance puisque la cinétique de éosinophilie suit celle de la dermatose sous-jacentes, et la normalisation est généralement obtenue après 2 à 8 semaines après la résolution de la dermatose.

2. Les toxidermies

Dans une série de M. PEJU près d'un quart (24,5%) des éosinophilies prises en compte avaient une cause iatrogène, [66] dont 25% un DRESS, parmi les médicaments incriminés on trouve les antibiotiques (50% des DRESS), ainsi que l'allopurinol (30%), Cela est concordant avec les constats de l'étude regiscar [70], étude internationale prospective où Kardaun et al ont colligé 117 cas de DRESS, et où les antibiotiques et l'allopurinol étaient parmi les molécules les plus souvent incriminées. Les fréquences dans les 2 études n'étaient toutefois pas équivalentes puisque seuls 11% des cas étaient attribués à un antibiotique, 18% à l'allopurinol, et 10% aux antiépileptiques [70]. Ces résultats s'approchent des nôtres, en effet 45% des toxidermies font suites à la consommation allopurinol, 30% aux antibiotiques, et 10% aux anti épileptiques. Ces différences de fréquences de molécules doivent être lié à la population sélectionnée dans des services d'infectieuse, où les antibiotiques sont largement prescrits (maladies infectieuses et médecine interne) pour la série de PEJU, alors que dans notre étude comme dans l'étude multicentrique regiscar, les malades sont plutôt sélectionnés soit dans des services des urgences, réanimation ou de dermatologie.

Portant toujours sur ces observations, notamment sur la fréquence des causes médicamenteuses, il semble légitime que la première réaction face à une éosinophilie soit de rechercher l'imputabilité d'un traitement introduit récemment, et ce d'autant que cette situation est probablement sous-estimée. Une large part des éosinophilies n'étant pas explorées, alors que de nombreux patients hospitalisés reçoivent des nouveaux traitements, dont des antibiotiques.

L'explication porté à cette différence d'étiologie, est le type échantillon puisque les autres études ont étudié une population différente constitué soit de malades de médecine internes, d'hématologie, ou d'infectieuse ou encore à une population divers de patient pris en charge dans diverses spécialités, notre étude s'intéresse au malades de service de dermatologie uniquement.

3. Pathologie tumorale :

Les causes tumorales sont aussi très variables d'une série à une autre, 2% dans la série de Subramony et al [68], et 5 à 10% pour les séries multicentriques (prenant en compte les malades de différentes spécialités, et atteignent les 20% dans les séries de médecine interne [71][72], puisque l'éosinophilie est souvent observée dans les hémopathies, souvent prises en charge en médecine interne. La prévalence au cours des lymphomes de hodgkin atteint les 15% [73], et 2 à 20% pour les lymphomes non hodgkiniens [74]. Mais l'éosinophilie peut aussi accompagner d'autre tumeurs malignes solides comme les cancers du côlon, du col de l'utérus, du poumon, du sein et de l'ovaire , sa prévalence des varie de 0,5 à 7% [75][12].

Dans notre série, l'éosinophilie est secondaire à une pathologie maligne dans 6,8% des cas, tous des patients souffrant d'un mycosis fongoïdes sauf un seul cas d'éosinophilie associé à une érythrodermie paranéoplasique chez un patient porteur d'un adénocarcinome de la prostate. Ces chiffre sont, plus élevés que ceux de la littérature, sont expliqué en partie par la nature de notre formation et qui présente un centre de référence de oncologie dermatologique, y compris les lymphomes cutanées. Cette justifie la recherche néoplasique en cas d'éosinophilie.

4. Les maladies de système et vascularites

La bonne représentation relativement des pathologies de systèmes et vascularites dans les séries de la littérature est sans doute liée au fait que les patients étaient sélectionnés, entre autres, dans un service de médecine interne [71]. Dans notre série, 4 patient présentent une morphee, et 2 une dermatomyosite.

5.Causes parasitaires :

L'examen parasitologie des selles était réalisé au moins une fois chez 9 patients soit 10% de ensemble des patients de la série, il était positif chez 1 patients soit 11,1% des patients testés, et qui présentait un prurit anal.

La notion de voyage n'as figuré sur aucun dossier médical, en effet ceci reflète la méconnaissance des praticiens des causes parasitaires de éosinophilie : en dehors de recherches parasitaires dans les selles, les sérologies parasitaires ne sont pas de pratique dans notre contexte.

En effet selon l'étude de Peju, La notion de voyage était corrélée à un diagnostic de pathologie parasitaire , puisque 38,2% des patient présentant une éosinophilie avec notion de voyage avaient une parasitose, contre 2,7% chez les patient sans notion de voyage. [66] ; il paraît que les patients en prévenance des zones tropicales sont les plus touché par les parasitoses (52,4%), ainsi que l'Afrique subsaharienne (62,5%), puis l'Asie du de Sud-Est (73%) et l'Afrique (20%).

La durée écoulée entre le retour du voyage et la détection éosinophilie est très variable, d'un jour à une dizaine d'année [76]. La recherche étiologique doit être guidé par: le pays fréquenté, date de retour, durée du séjour, modes de vie, alimentation et troubles présentés [8], [77]

Les helminthes sont les parasitoses les plus responsables d'une éosinophilie, particulièrement les helminthes « intestinaux ou tissulaires » [78]. Certaines sous types sont cosmopolites [79], d'autres ont des distributions particuliers en zones endémiques, elles sont plus fréquentes dans certaines régions (tableau 13) [80] .

Tableau 13 : la répartition des principales parasitoses dans le monde :

	LES PARASITES LES PLUS REPANDUES	
Afrique du Nord	– Hydatidose hépatique, pulmonaire Splénique, rénale, musculaire. – Helminthiases intestinales, anguillules – Anguillules, ankylostomes – Bilharziose urinaire (quelques foyers)	
Parasitoses d'Amérique Centrale et du Sud	Helminthiases Intestinales Bilharziose intestinale Taenia solium Trichinellose Hydatidose	Cysticercose Onchocercose Filariose de Bancroft Myiase
L'Europe	Ascaris, trichocéphale <i>Taenia saginata</i> , Distomatose <i>Larva migrans</i>	Oxyure Trichinellose Hydatidose, Echinococcose alvéolaire Myiase
Les Antilles Réunion L'Océanie	Helminthiases intestinales Bilharziose intestinale* Cysticercose** Filariose de Bancroft Myiase <i>Larva migrans</i> cutanée Anguillules, ankylostomes Filariose lymphatique Angiostrongylose Hydatidose	
Asie	Helminthiases intestinales Anguillules, ankylostomes Bilharziose intestinale Distomatose hépatique ou intestinale Distomatose pulmonaire Filariose lymphatique Trichinellose	

Les infections parasitaires étaient plus fréquemment retrouvées chez les patients avec des symptômes digestifs (diarrhées, vomissements) mais cette association était beaucoup moins forte qu'avec la notion de voyage [66]. Les parasitoses sont donc un pan important des pathologies accompagnées d'éosinophilie.

Il paraît que la sensibilité des sérologies parasitaires dans leur ensemble n'est pas bonne (une sensibilité de 50% pour la série de PEJU). Par contre, la spécificité était correcte : 89,4% [66]. Cependant l'examen parasitologique des selles, surtout pour les helminthes intestinaux (les plus fréquents) et certains parasites dont le cycle parasitaire comprend un passage intestinal semble plus rentable, chez les patients avec ou sans notion de voyage. Les sérologies parasitaires sont orientées par la destination du voyage pour les voyageurs surtout en zone tropicale. [66][57][81]

6.L'éosinophilie non expliquée :

Malgré un bilan étiologique, l'éosinophilie reste inexpliquée dans 11,3 % des cas (après un bilan de 1^{ere} intention). Ce chiffre correspond à 34% des patients dans l'étude de Sade, et 36% dans l'étude de Graydon. [59]

7.L'éosinophilie négligée :

L'un des points importants de cette étude est que l'éosinophilie passe parfois inaperçue dans la prise en charge des patients. Ce qui démontre la difficulté de la prise en charge de l'éosinophilie en pratique quotidienne. Parmi les 88 patients de notre série, 16 cas (18,1%), n'ont pas été pris en charge et n'ont bénéficié d'aucune exploration de cette anomalie, en effet, l'éosinophilie n'était pas prise en compte : ni la présence d'une éosinophilie, ni la valeur numérique des éosinophiles n'étaient mentionnées dans le dossier informatisé ou comptes rendus.

La deuxième remarque, en terme de démarche diagnostique ou de suivi

médical, on constate que cette information se perd facilement, puisque rare sont les malades qui bénéficient d'une surveillance ou suivi en matière d'éosinophilie si elle n'est pas liée à leurs pathologie de base.

Il semble que l'absence de prise en charge des éosinophilies soit essentiellement un reflet de la méconnaissance des praticiens sur l'importance de cette anomalie biologique et de ses conséquences organiques, et en deuxième lieu une association à une pathologie aigue relayant au deuxième plan l'éosinophilie.

Cette donnée n'est pas retrouvée dans les autres études ou les populations étudiées sont issues de services de médecine hyperspécialisés [58][82][14]. Mais rapporté dans les études multicentriques [6], [83]. Le dépistage d'une éosinophilie doit alerter le biologiste et le praticien sur l'intérêt d'une prise en charge systématique et standardisée de cette anomalie biologique, qui doit à minima conduire à une enquête étiologique orientée en fonction du contexte clinique et épidémiologique, et des antécédents du patient.

I. Le bilan de retentissement et les complications viscérales :

Le nombre des patients ayant bénéficié d'un bilan de retentissement dans notre série est de 44,4% des patients (n= 39), ce chiffre est plus bas chez les patients ayant une éosinophilie légère (14,77%), et il est plus important chez ceux ayant une éosinophilie modérée, ou sévère (78,78% et 83%).

En aucun cas, ce bilan n'avait objectivé complication dans notre étude.

La même constatation ressorte dans la littérature, puisque Sade et al, rapport une association significative entre nombre de test biologique et radiologique réalisé et la sévérité de éosinophilie. [58]

En matière de rendement, l'examen avec le plus grand nombre de résultats positifs était les explorations fonctionnelles respiratoires et le échocardiographie et le scanner thoracique; [35][23] ce qui souligne l'importance des tests et dépistage des lésions cardiaques dans l'évaluation des patients avec éosinophilie même asymptomatique. [84]

L'évaluation de retentissement ou des dommages tissulaires éosinophilie doit être évalués par radiographie thoracique et / ou tomodensitométrie (TDM) du thorax, échocardiographie, dosage troponine sérique T et test de la Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) [12]

CONDUITE À TENIR PRATIQUE:

Définir une éosinophilie Et Evaluer sa sévérité :

- Un taux d'éosinophile sanguin $> 500 \text{ E}/\mu\text{l}$, constaté sur au moins deux hémogramme successif.
- Evaluer la Sévérité :
 - o Éosinophilie légère ($< 1,5 \text{ E}/\mu\text{l}$)
 - o Éosinophilie modérée ($> 1,5 \text{ E}/\mu\text{l}$)
 - o Éosinophilie sévère ($> 5 \text{ E}/\mu\text{l}$)

Evaluation des dommages viscérale et tissulaire et orientation étiologique :

1. Interrogatoire détaillé :

L'interrogatoire doit faire préciser :

- Les antécédents personnels allergiques et d'un atopie allergie personnel ou familial.
- La profession :
- Notion de voyage : en zone d'endémie parasitaire, tropicale, océanie...
- Les habitudes alimentaires (consommation de viande crue, de poisson cru..., l'existence d'un animal de compagnie.
- Notion de prise médicamenteuse ou introduction d'un médicament récent.

Signe fonctionnel :

- Chercher les signes généraux y compris la fièvre, les sueurs nocturnes, altération de l'état général amaigrissement...
- Prurit, signes cutanéomuqueux, digestifs, manifestations respiratoires, dyspnée, digestive, neurologique, ORL...
-

2.Examen physique complet:

- Examens des téguments à la recherche d'une dermatose (lésions bulleuses/ vésiculeuses, urticariennes, eczématiformes, érythrodermies, exanthèmes, scléroses, signes de vascularite (tel que purpura infiltré, nécrose, les nodules sous cutanés étagère), lésion psoriasiforme, lichenification), et guidé par la dermoscopie : le prurit pouvant évoquer une parasitose ou une réaction allergique (signes de gale, eczéma ...)
- Recherche d'un syndrome tumoral, organomégalie, et d'adénopathies, masse palpable (guidé par les signes fonctionnels)
- Examen pulmonaire : des sibilants, syndrome épanchement liquidien ou aérien....
- Examen cardio vasculaire, neurologique....
- Il doit de toute façon être complet compte tenu de la multiplicité des causes possibles

3.Bilan de retentissement :

Quelque soit le taux d'éosinophilie

- Chercher les signes cliniques : respiratoire, cardiovasculaire, neurologie
- Radiographie thoracique, échocardiogramme, troponines sériques et saturation en oxygène, spirométrie +/- EFR, et troponine sérique
- Signe de thrombose
- Autres en fonction des signes associées et l'orientation : TDM thoracique, échographie abdominale, broncofibroscopie et biopsie d'organe...

Orientation diagnostic :

1. Eosinophilie secondaire :

- **Notion allergie**, asthme, l'urticaire, les rhinites et sinusites allergiques => éosinophilie secondaire allergique
 - ⇒ Un hémogramme de contrôle dans un délai de 2 à 3 semaines,.(par exemple chez les sujets atopiques en saison pollinique), l'éosinophilie est transitoire et spontanément et rapidement résolutives, elles ne doivent pas en principe faire l'objet d'investigations approfondies. Sauf si, l'examen de contrôle peut montrer une HE rapidement croissante,
- **Voyage récent, sujet jeune** : = > Eosinophilie parasitaire
 - ⇒ Cette partie de l'interrogatoire doit être particulièrement minutieuse, les consultants occultant quasi-systématiquement les voyages ou séjours brefs et / ou datant de plus de quelques années. Et toute notion de séjour ou de voyage exotique devra donc faire ajouter aux investigations biologiques la recherche des helminthiases tropicales les plus courantes :
 - ⇒ Parasitologie des selles 3 fois successives, par défaut proposer un traitement présomptif antihelminthique (Annexe 2), les autres sérologies parasitaires sont orientées par la zone de prévenance.
- **Prise médicamenteuse récente** : = > éosinophilie iatrogène allergique
 - ⇒ Toute prise médicamenteuse récente, même anodine, doit faire suspecter une éosinophilie iatrogène. Certaines substances (b-lactamines, héparine calcique, hypocholestérolémiants) ont un pouvoir « éosinophilogène notoire », mais toute drogue peut a priori être suspectée. Il conviendra alors, avant d'aller plus loin dans les investigations biologiques, de refaire un

hémogramme à distance (2 à 3 semaines) de l'arrêt ou du changement du traitement, ce type d'HE cédant rapidement avec la disparition du stimulus allergisant

⇒

- **Eosinophilie + dermatose :**

- Cadrer la dermatose en fonction du tableau clinique : DBAI, dermite allergique, toxidermie, lymphome cutanée, maladie de système (connectivite ou vascularite), parasitose cutanée (gale ,..), érythrodermie , psoriasis, dermatose éosinophilie spécifique = > Retenir éosinophilie secondaire
= > le traitement est celui de la cause sous jacentes, avec surveillance des taux d'éosinophile
- Tableau clinique non spécifique, signes cliniques SHE => biopsie cutanée, continuer les investigations,

- **Les causes tumorales** : en présence de signes généraux marqués, un syndrome tumoral ou organomégalie, signes cliniques orienteurs d'hémopathie ou tumeur solide, il faut penser aux origines tumorales, ils sont associés le plus souvent à une éosinophilie très élevé et persistante.

- ⇒ Compléter par un hémogramme avec frottis, imagerie et éventuellement des biopsies
- ⇒ L'exploration est conduite dans un centre spécialisé hématologie

Eosinophilie avec signe systémique (cutanée, pulmonaire, ORL): => il faut penser au vascularite ou autres maladies de système ...

- ⇒ Investigations en fonction de l'orientation clinique

- Signes digestifs marqué : => Troubles éosinophiliques gastro-intestinaux primaires, (œsophagite à éosinophiles, gastrite à éosinophiles, Pancréatite chronique, Maladie inflammatoire de l'intestin, La maladie cœliaque)
 - ⇒ Endoscopie et imagerie digestive avec biopsie d'organe orienté
 - ⇒ La poursuite des explorations est conduite dans un centre spécialisé

2. Les syndrome hyperéosinophilique : SHE

- Un groupe hétérogène et rare d'affection, qui sont caractérisées par une éosinophile lie supérieure à 1500 E/ μ l pendant plus de 6 mois, une atteinte viscérale directement liée à l'infiltration tissulaire par les PNE et l'absence d'autre étiologie retrouvée les 3 variantes : *lymphoïde, myéloïde et idiopathiques*.
 - ⇒ Recherche d'une population T aberrante par cytométrie de flux Recherche d'un réarrangement génétique dans la moelle, pour cela il faut adresser le patient dans un centre spécialisé en hématologie.

3. Éosinophilie primaire ou clonale :

Des formes particulières d'hémopathie avec expansion clonal éosinophilie, et la mastocytose systémique.

- ⇒ Le dosage de la tryptase sérique permet de faire la part entre les 2 entités, puisqu'il est augmenté dans la mastocytose)
- ⇒ Recherche de clonalité, et les réarrangements génétiques dans la moelle, pour cela il faut adresser le patient dans un centre spécialisé en hématologie

4. Eosinophilie idiopathique : c'est un diagnostic d'élimination, après avoir éliminer toutes causes éosinophilie primaire ou secondaire ou familiale.

5. En l'absence d'orientation clinique on pratique généralement :

Le bilan à faire en cas d'absence d'orientation : un Hémogramme avec frottis, Bilan hépatique, Créatininémie, et bandelette urinaire (ou sédiment urinaire), VS CRP, LDH, Parasitologie des selles avec recherche d'anguillules avec les sérologies pour les parasites autochtones et/ou tropicaux selon le contexte.

Les investigation [85][35]:

Dans tous les cas d'éosinophilie:

- NFS et frottis sanguin : contrôler éosinophilie
- Dysfonction d'organe : fonction rénale et hépatique, lactate déshydrogénase (LDH)
- VS et / CRP : Rechercher un syndrome inflammatoire

Chez les patients qui sont par ailleurs en bonne santé avec une éosinophilie légère à modérée entre 500 et 1000 / μ l, d'autres tests peuvent ne pas être indiqués de éosinophilie

= > proposer une surveillance

Les patients présentant des symptômes systémiques ou présentant une éosinophilie persistante (au moins 1500 / μ l), avec ou sans suspicion de lésions organiques, doivent être

Recherché des causes secondaires possibles avec les éléments suivants:

- sérum d'immunoglobuline E (IgE) total
- Tests d'IgE spécifiques aux allergènes
- Test cutané pour des allergies spécifiques

La cause infectieuse est suspectée:

- Microscopie des selles fraîches pour les ovules, les kystes et les parasites
- Tests sérologiques pour les infections parasitaires suspectées, en fonction de l'orientation.

Chez ceux dont la cause gastro-intestinale est suspectée:

- Endoscopie gastro-intestinale supérieure, endoscopie de l'intestin grêle et / ou coloscopie / sigmoïdoscopie
- Amylase sérique

- Sérologie des auto-anticorps liés à la maladie cœliaque (transglutaminase anti-tissulaire)

Chez les personnes soupçonnées d'une maladie de système : (vascularite ou connectivite)

- Activité anti-nucléaire (ANA) ou anticorps anti-ADN (ADN dB)
- Anticorps dirigés contre le peptide cyclique catullien (CCP) Chez les personnes soupçonnées de vascularite:
- Anticorps cytoplasmiques anti neutrophiles (ANCA)

Chez les personnes soupçonnées d'infection virale :

- Sérologie du virus de l'hépatite B (VHB), du virus de l'hépatite C (VHC), du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), du cytomégalo virus (CMV) et des parvovirus B19

Chez les personnes soupçonnées d'une maladie respiratoire

- Imagerie appropriée
- Bronchoscopie avec lavage broncho-alvéolaire / échographie endobronchique

Chez les personnes suspectant un lymphome, une tumeur maligne non hématologique ou une éosinophilie induite par les lymphocytes T:

- Imagerie appropriée et biopsie tissulaire
- Études d'immuno-phénotypage des cellules T du sang périphérique et de réarrangement des gènes des récepteurs des cellules T Divers:
- Immunoglobulines et niveaux de C1 estérase *

CONCLUSION

Lors d'un bilan sanguin en pratique générale, il n'est pas rare de détecter une éosinophilie, dont la cause doit être systématiquement recherchée. Elle est classée en légère, modérée et majeure. L'éosinophilie sanguine peut accompagner des maladies très variées, plus ou moins graves et intéressant diverses spécialités médicales. Elle englobe un large panel de troubles d'origine primitifs, secondaires ou idiopathiques, et il peut être responsable, en cas de chronicité de graves lésions viscérales du fait d'une dégranulation tissulaire de s PNE.

Bien que les données mécanismes cellulaires et physiopathologiques soient abondantes, peu d'études ont porté sur la description de population de patients présentant ce trouble ainsi que ses étiologie. Cette étude avait comme but de dresser un panorama des différentes affections dermatologiques associées à une éosinophilie, et leur profil évolutif, afin d'essayer de proposer un schéma directeur adaptée au contexte clinique en vu de fournir une aide diagnostique au praticien confronté à une éosinophilie sanguine

Les étiologies de l'éosinophilie sont diverses et multiples. Les causes décrites dans la littérature sont nombreuses et diverses. En dehors des zones d'endémie parasitaire, les principales causes d'éosinophilie sont dominées par les pathologies allergiques, comprenant l'atopie, les hypersensibilités médicamenteuses, et les pathologies immuno-allergiques dominées par toxidermies, suivies des dermatoses bulleuses ou certaines maladies dermatologiques. Dans un second temps, viennent les maladies infectieuses et parasitaires dominés par les helminthiases, puis les néoplasies solides et les hémopathies, ainsi que les maladies auto-immunes et de systèmes puis l'autres pathologies inflammatoire

Il est difficile de retenir un schéma unique d'exploration d'une HE en raison de la grande variété des atteintes organiques et des étiologies sous-jacentes. Le bilan comporte deux volets (réalisés dans le même temps) correspondant à la recherche

d'une étiologie et du retentissement de cette éosinophilie. Lorsqu'une cause d'éosinophilie secondaire n'est pas apparente, surtout s'il s'agit d'une éosinophilie sévère, il est raisonnable de penser au diagnostic d'un SHE clonal ou idiopathique et de pousser les investigations pour exclure une tumeur maligne, la poursuite des explorations est alors conduite dans un centre spécialisé.

RÉSUMÉ

Introduction

L'hyperéosinophilie est définie par la présence de polynucléaires éosinophiles circulants à plus de 0,5 G/l (quel que soit leur pourcentage dans la formule sanguine). La découverte d'une hyperéosinophilie sanguine est une anomalie biologique commune qui constitue un motif fréquent de réflexion pour tout praticien.

Une éosinophilie peut être découverte fortuitement à l'occasion d'un bilan systématique ou sur des manifestations cliniques variables, ou encore lors d'un bilan de pathologies connues associées une hyperéosinophilie.

Le bilan réalisé devra à la fois rechercher une cause et dépister les complications de cette hyperéosinophilie. Les étiologies dermatologique et extra-dermatologiques sont nombreuses et parfois complexes, mais une démarche diagnostique rigoureuse et complète doit permettre d'écarter les principales causes médicamenteuses, parasitaires et néoplasiques.

Patient et méthodes :

Nous avons menés une étude rétrospective, sur tous les patients, hospitalisés au service de dermatologie CHU HASSAN II de FES, entre 01/01/2018 ET 01//1/2020, présentant une éosinophilie sanguine > 500 éléments/l, confirmé sur 2 prélèvements.

Nous avons recueilli les données épidémiologiques des patients (Age, sexe), les antécédents personnels et familiaux d'affection médicale chronique, d'atopie et où prise médicamenteuse ; Les circonstances de découvertes et les différentes étiologies retenues ainsi que les signes cliniques associées, tout en évaluant leurs gravités et la corrélation au taux éosinophilie. L'évolution biologique de l'éosinophilie était comparée à l'évolution clinique de la dermatose sous jacentes. Les signes de gravités étaient recueillis en fonction des signes clinico-biologiques retentissement d'organes.

Objectif :

L'Objective principal de notre étude :

Dresser un panorama des causes des éosinophilies sanguines chez les patients hospitalisés en dermatologie,

L'objectif secondaire :

- Etablir et de proposer un schéma directif de d'éosinophilie vue par le dermatologue.
- Avoir une estimation de la fréquence de hyperéosinophilie chez les patients hospitalisés en dermatologie présentant diverses pathologies dermatologiques.

Résultats :

Sur les 88 patients colligés, entre 7 et 102 ans, avec un Age moyen de 53 ans, 54 ,5% était des femmes et 45,5% était des hommes. Le taux éosinophilie variait entre 600 et 11630 E/m², 62,2% des patients (n= 55) avaient une éosinophilie modérée entre 500 et 1500 E/m² et 37% une HE majeure > 1500 E/m² (n= 33). 4 patients seulement avaient une éosinophilie connue, cependant, dans la majorités des cas, l'éosinophilie était objectivée : sur le bilan étiologique de la dermatose sous jacente (27,1%), lors du bilan des dermatoses connues associées a une éosinophilie (43%), ou de découverte fortuites (30%). Aucun patient n'avait une histoire éosinophilie familiale, et seulement 12% des cas avaient une notion d'atopie personnelle ou familiale.

Les étiologies les plus associées à l'éosinophilie sanguine sont : les DBAI (31 ,8%), les toxidermies (22,7%), les lymphomes cutanées (6,8%), les causes parasitaires étaient présentes chez 2 patients seulement. Nous avons également notés 1 cas de SHE, et 2 cas de DA. Dans 21% des cas éosinophilie restent inexpliqués après un bilan de 1ere intension, et 11,3% des cas d'éosinophilie ne sont pas considérée.

L'éosinophilie sanguine était associée à un prurit dans 83,6%, à des lésions bulleuse ou vésiculeuse (51%), à des lésions eczématiformes (49%), des lésions urticariennes (12,7%), une érythrodermie (29 %), des lésions de vascularites (7,2%), des lésions de sclérose ou fibrose cutanée (10,9%).

Pour ce qui est bilan de retentissement d'éosinophilie, il était réalisé chez 39 patients, dont 67% présentant une HE majeur. En aucun cas, ce bilan n'avait objectivé une atteinte cardiaque, pulmonaire, neurologique, ou digestive. Dans les cas de toxidermies, tous les patients présentant des signes de gravités cliniques ou biologiques avaient une HE > 1500 E/m².

L'évolution de l'éosinophilie suit généralement celle de l'étiologie sous jacente; une résolution d'éosinophilie après le traitement de la cause était observée dans 60,25% des cas, une persistance chez 24,4% des cas, alors qu'on a noté une l'aggravation isolée chez un seul cas. Une évolution rythmée par les poussées /remissions de la dermatose sous jacentes dans 23,8%.

Discussion :

A partir de cette analyse, les étiologies de hyperéosinophilie en dermatologie sont nettement dominées par les dermatoses bulleuses auto-immunes, et les toxidermies médicamenteuses, Alors que les causes parasitaires restent moins fréquentes, contrairement aux données de la littérature, ceux-ci peuvent être expliquée par le biais de sélection dans échantillon étudié.

Le diagnostic, la plus part de temps, est facilement porté devant une pathologies connues associées a un éosinophilie, une clinique évocatrice, ou la positivité des examens complémentaire.

Toutefois, chez un nombre non négligeable de patient (21%), aucune cause n'est retrouvée. C'est alors que la répétition des examens, parfois simples comme la

recherche de parasites, ou la surveillance soigneuse de ces patients sont indispensables.

Nous avons notés que dans 11% des cas l'éosinophilie n'est ni considéré ni soulignée dans les dossiers des patients, ceci traduit la méconnaissance des praticiens concernant les différentes situations associées à une éosinophilie.

Les patients présentant des taux élevés d'éosinophilie sont pourvoyeurs d'atteintes cutanée plus sévères (DBAI), ou d'atteintes d'organes notamment une cytolyse ou rhabdomyolyse (toxidermies).

L'évaluation du retentissement viscéral doit être régulièrement effectuée, en particulier cardiaque c'est le facteur majeur de morbidité. Ceci s'impose surtout au cours d'une éosinophilie important et prolongée, quel que soit la cause.

Conclusion

La résolution de l'éosinophilie après le traitement de la dermatose sous jacentes est la règle, cependant une hyperéosinophilie peut procéder plusieurs mois ou années des pathologies parfois grave comme le lymphome. Un bilan clinique et paraclinique minimal et suivi régulier des patients est précieux.

ANNEXE

Annexe 1 : fiche d'exploitation



FICHE D'EXPLOITATION N°:.....

Identifiant du patient (IP) :..... N° Dossier :..... ANNEE :.....
N° TEL :..... N° PHOTO :.....

NOM et PRENOM :

AGE :.....

SEXE : ☐ F ☐ M

PROFESSION :.....

ORIGINE :..... LIEU DE RESIDENCE : ☐ RURAL ☐ URBAIN

NIVEAU SOCIOECONOMIQUE : ☐ BAS ☐ MOYEN ☐ ELEVE

ATCD :

- Médicaux :

- ATCD hypereosinophilie connu :

- Atopie : ☐

- Diabète ☐ HTA Néphropathie hépatopathie cardiopathie

- Dysthyroïdie ☐ maladie auto-immune

Tuberculose ☐ MST

Infection virales : HVB / HVC / HIV :.....

Voyage récent :

Contact avec les animaux :

☐

- **Chirurgicaux :** NON⁷ OUI⁷ :

- Toxiques :

☐ Tabagisme alcool toxicomanie prise de plante

autres :

- Prise medicamenteuse :

○ causes: tares dermatose sous jascentes.... automedication

○ autres

	B-lactamines	sulfamides	allopurinol	Anti-épileptiques / psychotrope	AINS	Cardiologie	Autres
Molécules							

- Familiaux :

- atopie :

- hyperéosinophilie familiale

- neoplasie :

- infection



Motif d'hospitalisation en dermatologie :

Diagnostic retenue :

Taux hyperéosinophilie : : (0,5 - 1,5 G/l) :..... ; 1,5 G/l <:

- circonstance de découverte :

- recherche étiologie
- pathologie connue associée à une HEO :
- Découverte fortuite :

- l'examen clinique :

- Ancienneté des signes cutanée :

❖ Signes cutanés :

- S. FONCTIONNELS :

- Fièvre :
- AMG :
- PRURIT OUI ☐ NON

➤ Lésions de la dermatose sous jascante :

- ☐ Lésions eczématiforme
- ☐ Lésions urticariennes et Oedeme
- ☐ Exanthèmes maculopapulaires
- ☐ Erythrodermie
- ☐ Lésions bulleuses et vésiculeuses ou pustuleuses
- ☐ Les lésions nodulaires « prurigo nodulaire »
- ☐ Vascularite
- ☐ Fibrose et sclérose
- ☐ Lésions muqueuses
- ☐ lésions cicatricielles :
-
- ☐ autres :
-

❖ Manifestations viscérales :

- Signes d'appel extra-cutanée: ☐ ; Lequel :
- Anomalie examen des autres appareils :
 - ☐ digestives :.....
 - ☐ respiratoires :.....
 - ☐ Syndrome tumorale :.....
 - ☐ Neurologique :,



○ ○ ☐ Cardiaque

- **la paraclinique :**

- Taux hyperéosinophilie :
- bilan de retentissement :
 - GOT
 - GPT
 - GGT
 - PAL
 - ECG
 - Radio thorax
 - CPK mb
 - Troponine

Histologie :

Infiltrat éosinophilie tissulaire : ☐ : Cutanée ☐..... Autres : ☐.....

- **bilan d'étiologique :**

- | | |
|----------------------------|---|
| - Parasitologie des selles | - Ig E totaux : |
| - NFS frottis | - Sérologies virales |
| - Fonction rénale | - Pharmaco vigilance |
| - Transaminase | - Bilan immunologique : |
| - PAL | - AAN ☐ ANCA ☐, |
| - GGT | Autres : |
| - BT | - ECG |
| - Echo hépatique | - ETT |
| - Investigation digestive | - PS |
| - Radiologie thoracique | |
| - Test allergique | |
| - Autres | |

- **Etiologie retenue :**

- **Traitement envisagé :**

- TTT de la dermatose sous jacente :
- Autres
- **Traitement présomptif anti-helminthes : non ☐.....**
- **Oui : lequel :.....**
-



- **Evolution :**

- Résolution :
 - résolution avec la résolution de la pathologie sous jacente
 - Evolution rythmée par les poussées de la dermatose sous jacente
 - Evolution non rythmé par l'évolution de la dermatose sous jacente
- Résolution spontanée (transitoire)
- Persistance : (durable)
- Aggravation :
 - Suivant ou précédant l'aggravation de la dermatose sous jacente
 - aggravation isolée

Toxidermie:

- Type :
- Type éruption :
 - rash maculeux
 - décollement
 - purpura
 - autres
- Médicament en cause :
 - délai - la durée - délai arrêt
- Evolution éosinophilie :
 - - Résolution spontanée

	// delai arrêt ttt	/// évolution de l'éruption clinique
amélioration	-	
normalisation	-	

- Persistance :
- Aggravation

Annexe 2 :

Le schéma du traitement d'épreuve suggéré par Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL) :

- Le **praziquantel**: à la posologie de 15 mg/kg en une seule dose au cours d'un repas,
- Puis relayé par le **flubendazole** : 100 mg (1 comprimé) en prise unique, la prise devrait être renouvelée 15 à 20 jours après.

Si une strongyloïdose est envisageable et si le patient n'a pas séjourné dans une zone d'endémie filarienne (spécialement Loase) :

- Le **praziquantel**: à la posologie de 15 mg/kg en une seule dose au cours d'un repas

Le relais se fait par l'**ivermectine** : ivermectine à 200 µg/kg 1 x/j durant 48 heures et répété après deux semaine

En cas de séjour dans une zone d'endémie filarienne, et afin d'éviter une réaction de lyse des microfilaires,

- L'**albendazole** est utilisé, à la posologie de 10 mg/kg/ jour pendant 5 jours.

= > Un hémogramme de contrôle, effectué 2 semaines après la deuxième cure de flubendazole, ou 2 mois après la cure d'ivermectine ou d'albendazole. Il devra montrer une disparition d'éosinophilie.

REFERENCES

- [1] H. Savini et F. Simon, « Conduite à tenir devant une hyperéosinophilie », EMC – Maladies infectieuses, vol. 9, no 4, p. 1-12, nov. 2012, doi: 10.1016/S1166-8598(12)26113-7.
- [2] P. Couissinier-Paris, « Étude de l'activation du polynucléaire éosinophile », La Presse Médicale, vol. 35, no 1, p. 125-134, janv. 2006, doi: 10.1016/S0755-4982(06)74535-3.
- [3] V. Decot et M. Capron, « Le polynucléaire éosinophile: Structure et fonctions », 2006.
- [4] M. E. Rothenberg, « Eosinophilia », N Engl J Med, vol. 338, no 22, p. 1592-1600, mai 1998, doi: 10.1056/NEJM199805283382206.
- [5] M. Capron, A. Capron, et D. Dombrowicz, « L'éosinophile, une cellule aux multiples facettes », Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, vol. 42, no 3, p. 213-218, avr. 2002, doi: 10.1016/S0335-7457(02)00141-7.
- [6] B. Guillaume, « Profil etiologique et evolutif des hypereosinophilies sanguines moderees a majeures au sein d un hopital general. Une serie retrospective de 170 cas », p. 46, 2014.
- [7] P. F. Weller et al, « Approach to the patient with unexplained eosinophilia », UpToDate journal, mai 2020.
- [8] A. Tefferi, M. M. Patnaik, et A. Pardanani, « Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic », Br J Haematol, vol. 133, no 5, p. 468-492, juin 2006, doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06038.x.
- [9] D. Staumont-Sallé, F. Legrand, M. Capron, et E. Delaporte, « Peau et éosinophilie », EMC – Dermatologie, vol. 2, no 2, p. 1-16, janv. 2007, doi: 10.1016/S0246-0319(07)44816-6.

- [10] E. de Graauw, H. Beltraminelli, H.-U. Simon, et D. Simon, « Eosinophilia in Dermatologic Disorders », *Immunology and Allergy Clinics of North America*, vol. 35, no 3, p. 545-560, août 2015, doi: 10.1016/j.iac.2015.05.005.
- [11] D. Simon et H.-U. Simon, « Therapeutic strategies for eosinophilic dermatoses », *Current Opinion in Pharmacology*, vol. 46, p. 29-33, juin 2019, doi: 10.1016/j.coph.2019.01.002.
- [12] N. M. Butt et al., « Guideline for the investigation and management of eosinophilia », *Br J Haematol*, vol. 176, no 4, Art. no 4, févr. 2017, doi: 10.1111/bjh.14488.
- [13] N. D. Montgomery et al., « Diagnostic complexities of eosinophilia », *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 137, no 2, p. 259-269, févr. 2013, doi: 10.5858/arpa.2011-0597-RA.
- [14] A. L. Ang, R. X. Wong, Q. Y. Zhuang, et Y. C. Linn, « Natural history of severe eosinophilia with uncertain aetiology and proposals on a practical approach to its management », *Intern Med J*, vol. 42, no 8, p. 928-933, août 2012, doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02648.x.
- [15] M. Capron, A. Capron, et D. Dombrowicz, « L'éosinophile, une cellule aux multiples facettes », *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, vol. 42, no 3, Art. no 3, avr. 2002, doi: 10.1016/S0335-7457(02)00141-7.
- [16] F. Roufosse et P. F. Weller, « Practical approach to the patient with hypereosinophilia », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 126, no 1, p. 39-44, juill. 2010, doi: 10.1016/j.jaci.2010.04.011.
- [17] V. Decot et M. Capron, « Le polynucléaire éosinophile: Structure et fonctions », 2006.
- [18] L. Prin, S. Gatault, G. Lefèvre, et J.-E. Kahn, « Le polynucléaire éosinophile : nouveautés en physiologie et implications diagnostiques », *Revue Francophone*

des Laboratoires, vol. 2014, no 462, p. 73-85, avr. 2014, doi: 10.1016/S1773-035X(14)72481-5.

- [19] A. Tefferi, « Blood Eosinophilia: A New Paradigm in Disease Classification, Diagnosis, and Treatment », Mayo Clinic Proceedings, vol. 80, no 1, Art. no 1, janv. 2005, doi: 10.1016/S0025-6196(11)62962-5.
- [20] K. R. Acharya et S. J. Ackerman, « Eosinophil granule proteins: form and function », J. Biol. Chem., vol. 289, no 25, p. 17406-17415, juin 2014, doi: 10.1074/jbc.R113.546218.
- [21] P. C. Fulkerson et M. E. Rothenberg, « Eosinophil Development, Disease Involvement, and Therapeutic Suppression », Adv. Immunol., vol. 138, p. 1-34, 2018, doi: 10.1016/bs.ai.2018.03.001.
- [22] S. P. Hogan et al., « Eosinophils: biological properties and role in health and disease », Clin. Exp. Allergy, vol. 38, no 5, p. 709-750, mai 2008, doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.02958.x.
- [23] B. P. Davis et M. E. Rothenberg, « Mechanisms of Disease of Eosinophilic Esophagitis », Annu Rev Pathol, vol. 11, p. 365-393, 23 2016, doi: 10.1146/annurev-pathol-012615-044241.
- [24] K. A. Ravin et M. Loy, « The Eosinophil in Infection », Clin Rev Allergy Immunol, vol. 50, no 2, p. 214-227, avr. 2016, doi: 10.1007/s12016-015-8525-4.
- [25] A. D. Klion, « Eosinophilia: a pragmatic approach to diagnosis and treatment », Hematology Am Soc Hematol Educ Program, vol. 2015, p. 92-97, 2015, doi: 10.1182/asheducation-2015.1.92.
- [26] C. Schwartz et al., « Eosinophil-specific deletion of I κ B α in mice reveals a critical role of NF- κ B-induced Bcl-xL for inhibition of apoptosis », Blood, vol. 125, no 25, p. 3896-3904, juin 2015, doi: 10.1182/blood-2014-10-607788.

- [27] A. D. Klion et M. E. Rothenberg, « Advances in eosinophilic diseases in 2018 », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 144, no 6, p. 1490-1494, 2019, doi: 10.1016/j.jaci.2019.10.010.
- [28] J. Bystrom, K. Amin, et D. Bishop-Bailey, « Analysing the eosinophil cationic protein--a clue to the function of the eosinophil granulocyte », *Respir. Res.*, vol. 12, p. 10, janv. 2011, doi: 10.1186/1465-9921-12-10.
- [29] H. F. Rosenberg, K. D. Dyer, et P. S. Foster, « Eosinophils: changing perspectives in health and disease », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 13, no 1, p. 9-22, janv. 2013, doi: 10.1038/nri3341.
- [30] L. A. Spencer, K. Bonjour, R. C. N. Melo, et P. F. Weller, « Eosinophil Secretion of Granule-Derived Cytokines », *Front. Immunol.*, vol. 5, oct. 2014, doi: 10.3389/fimmu.2014.00496.
- [31] G. A. Ramirez et al., « Eosinophils from Physiology to Disease: A Comprehensive Review », *BioMed Research International*, vol. 2018, p. 1-28, 2018, doi: 10.1155/2018/9095275.
- [32] R. Sugawara et al., « Small intestinal eosinophils regulate Th17 cells by producing IL-1 receptor antagonist », *J. Exp. Med.*, vol. 213, no 4, p. 555-567, avr. 2016, doi: 10.1084/jem.20141388.
- [33] H.-U. Simon et al., « The Cellular Functions of Eosinophils: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020 », *Int. Arch. Allergy Immunol.*, vol. 181, no 1, p. 11-23, 2020, doi: 10.1159/000504847.
- [34] U. Gonlugur et T. Efeoglu, « Vascular adhesion and transendothelial migration of eosinophil leukocytes », *Cell Tissue Res.*, vol. 318, no 3, p. 473-482, déc. 2004, doi: 10.1007/s00441-004-0925-3.
- [35] C. Guo et B. S. Bochner, « Workup for eosinophilia », *Allergy Asthma Proc*, vol. 40, no 6, p. 429-432, 01 2019, doi: 10.2500/aap.2019.40.4264.

- [36] Y. Kato, R. Pawankar, Y. Kimura, et S. Kawana, « Increased expression of RANTES, CCR3 and CCR5 in the lesional skin of patients with atopic eczema », *Int. Arch. Allergy Immunol.*, vol. 139, no 3, p. 245-257, 2006, doi: 10.1159/000091170.
- [37] Pihet M, Chabasse D, et de Gentile L, « Les difficultés d'interprétation des sérologies parasitaires (en dehors de la toxoplasmose) », *Revue Française des Laboratoires*, p. 41-45, 2015.
- [38] G. Varricchi, J. Harker, F. Borriello, G. Marone, S. R. Durham, et M. H. Shamji, « T follicular helper (Tfh) cells in normal immune responses and in allergic disorders », *Allergy*, vol. 71, no 8, p. 1086-1094, 2016, doi: 10.1111/all.12878.
- [39] G. Varricchi, D. Bagnasco, F. Borriello, E. Heffler, et G. W. Canonica, « Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs », *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, vol. 16, no 2, p. 186-200, avr. 2016, doi: 10.1097/ACI.0000000000000251.
- [40] P. Valent et al., « Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 130, no 3, Art. no 3, sept. 2012, doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.019.
- [41] B. J. Bain, « Review: eosinophils and eosinophilic leukemia », *Clin Adv Hematol Oncol*, vol. 8, no 12, p. 901-903, déc. 2010.
- [42] H.-U. Simon et al., « Refining the definition of hypereosinophilic syndrome », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 126, no 1, p. 45-49, juill. 2010, doi: 10.1016/j.jaci.2010.03.042.
- [43] D. Simon et H.-U. Simon, « Eosinophilic disorders », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 119, no 6, p. 1291-1300; quiz 1301-1302, juin 2007, doi: 10.1016/j.jaci.2007.02.010.

- [44] P. Valent, « Pathogenesis, classification, and therapy of eosinophilia and eosinophil disorders », *Blood Reviews*, vol. 23, no 4, p. 157-165, juill. 2009, doi: 10.1016/j.blre.2009.01.001.
- [45] A. Tefferi, M. M. Patnaik, et A. Pardanani, « Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic », *Br. J. Haematol.*, vol. 133, no 5, Art. no 5, juin 2006, doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06038.x.
- [46] B. J. Bain, « Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB or FGFR1 », *Haematologica*, vol. 95, no 5, p. 696-698, mai 2010, doi: 10.3324/haematol.2009.021675.
- [47] J. Gotlib, « World Health Organization–defined eosinophilic disorders: 2014 update on diagnosis, risk stratification, and management », *Am. J. Hematol.*, vol. 89, no 3, Art. no 3, mars 2014, doi: 10.1002/ajh.23664.
- [48] P. Valent et al., « Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 130, no 3, p. 607–612.e9, sept. 2012, doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.019.
- [49] P. M. Leru, « Eosinophilic disorders: evaluation of current classification and diagnostic criteria, proposal of a practical diagnostic algorithm », *Clin Transl Allergy*, vol. 9, no 1, p. 36, déc. 2019, doi: 10.1186/s13601-019-0277-4.
- [50] P. Valent et al., « Pathogenesis and classification of eosinophil disorders: a review of recent developments in the field », *Expert Rev Hematol*, vol. 5, no 2, p. 157-176, avr. 2012, doi: 10.1586/ehm.11.81.
- [51] J. Gotlib, « World Health Organization–defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management », *Am. J. Hematol.*, vol. 92, no 11, p. 1243-1259, nov. 2017, doi: 10.1002/ajh.24880.

- [52] F. Brito-Babapulle, « The eosinophilias, including the idiopathic hypereosinophilic syndrome », Br. J. Haematol., vol. 121, no 2, p. 203-223, avr. 2003, doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04195.x.
- [53] M. Capron, A. Capron, et D. Dombrowicz, « L'éosinophile, une cellule aux multiples facettes », Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, vol. 42, no 3, Art. no 3, avr. 2002, doi: 10.1016/S0335-7457(02)00141-7.
- [54] M. E. Rothenberg, « Eosinophilia », N. Engl. J. Med., vol. 338, no 22, Art. no 22, mai 1998, doi: 10.1056/NEJM199805283382206.
- [55] A. B. Kay, « The early history of the eosinophil », Clin. Exp. Allergy, vol. 45, no 3, p. 575-582, mars 2015, doi: 10.1111/cea.12480.
- [56] M. E. Wechsler, « Pulmonary eosinophilic syndromes », Immunol Allergy Clin North Am, vol. 27, no 3, p. 477-492, août 2007, doi: 10.1016/j.iac.2007.07.005.
- [57] H. Sims et W. N. Erber, « Investigation of an incidental finding of eosinophilia », BMJ, vol. 342, no may18 1, p. d2670-d2670, mai 2011, doi: 10.1136/bmj.d2670.
- [58] K. Sade, A. Mysels, Y. Levo, et S. Kivity, « Eosinophilia: A study of 100 hospitalized patients », European Journal of Internal Medicine, vol. 18, no 3, Art. no 3, mai 2007, doi: 10.1016/j.ejim.2006.09.031.
- [59] C. Schulte, B. Krebs, T. Jelinek, H. D. Nothdurft, F. von Sonnenburg, et T. Loscher, « Diagnostic Significance of Blood Eosinophilia in Returning Travelers », Clinical Infectious Diseases, vol. 34, no 3, Art. no 3, févr. 2002, doi: 10.1086/338026.
- [60] E. Meltzer, R. Percik, J. Shatzkes, J. Shatzkes, Y. Sidi, et E. Schwartz, « Eosinophilia among returning travelers: a practical approach », Am. J. Trop. Med. Hyg., vol. 78, no 5, p. 702-709, mai 2008.
- [61] C. Lombardi et G. Passalacqua, « Eosinophilia and Diseases: Clinical Revision of 1862 Cases », Arch Intern Med, vol. 163, no 11, Art. no 11, juin 2003, doi: 10.1001/archinte.163.11.1371-a.

- [62] J. Pardo et al., « Helminth-related Eosinophilia in African Immigrants, Gran Canaria », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 12, no 10, p. 1587-1589, oct. 2006, doi: 10.3201/eid1210.060102.
- [63] G. G. Baaten, G. J. Sonder, T. van Gool, J. A. Kint, et A. van den Hoek, « Travel-related schistosomiasis, strongyloidiasis, filariasis, and toxocariasis: the risk of infection and the diagnostic relevance of blood eosinophilia », *BMC Infect Dis*, vol. 11, no 1, Art. no 1, déc. 2011, doi: 10.1186/1471-2334-11-84.
- [64] H. Bézanahary, E. Liozon, A.-L. Fauchais, K.-H. Ly, V. Loustaud-Ratti, et E. Vidal-Cathala, « Diagnostic étiologique d'une hyperéosinophilie : résultats préliminaires sur la rentabilité de l'examen clinique et des examens biologiques simples », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 29, p. S139-S140, juin 2008, doi: 10.1016/j.revmed.2008.03.255.
- [65] « <https://www.insee.fr/fr/accueil> ». .
- [66] Martin Peju, « Étiologies des éosinophilies au CHU de Grenoble et démarche diagnostique pertinente dans ce contexte ». *Médecine humaine et pathologie*, 2017.
- [67] « <http://www.atih.sante.fr> ». .
- [68] A. Subramony, C. Sujatha, et P. Kolanuvada, « Eosinophilia in dermatological diseases: A study of one hundred patients », *Trop J Med Res*, vol. 17, no 2, p. 109, 2014, doi: 10.4103/1119-0388.140430.
- [69] A. Makkar, Rohtagi, Goel, et sharma, « A Study of Clinical Profile and Spontaneous Course of Eosinophilia », *JK Science: Journal of Medical Education & Research*, p. 199, déc. 2005.
- [70] S. H. Kardaun et al., « Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the

- prospective RegiSCAR study », Br J Dermatol, vol. 169, no 5, p. 1071-1080, nov. 2013, doi: 10.1111/bjd.12501.
- [71] A. Rezgui et al., « Profil étiologique des hyperéosinophilies dans un service de médecine interne », La Revue de Médecine Interne, vol. 30, p. S109, juin 2009, doi: 10.1016/j.revmed.2009.03.224.
- [72] R. Bourguiba et al., « Hyperéosinophilies en médecine interne : profil clinique et étiologique », La Revue de Médecine Interne, vol. 39, p. A215-A216, déc. 2018, doi: 10.1016/j.revmed.2018.10.219.
- [73] E. A. Macintyre, B. Vaughan Hudson, G. Vaughan Hudson, A. M. Jelliffe, et D. C. Linch, « Incidence and clinical importance of bone marrow eosinophilia in Hodgkin's disease (BNLI Report No 29). British National Lymphoma Investigation », J. Clin. Pathol., vol. 40, no 3, p. 245-246, mars 1987, doi: 10.1136/jcp.40.3.245.
- [74] F. A. Bhatti, I. Hussain, et M. Z. Ali, « Adult B lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hypodiploidy (-9) and a novel chromosomal translocation t(7;12)(q22;p13) presenting with severe eosinophilia – case report and review of literature », J Hematol Oncol, vol. 2, p. 26, juin 2009, doi: 10.1186/1756-8722-2-26.
- [75] « Version soumise ». Consulté le: juin 08, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://pdfs.semanticscholar.org/b069/777900600fe31e62c85d0e8ab86581c0b38a.pdf>.
- [76] J – F. MAG NAVA L, « CONDUITE A TENIR DEVANT LA DECOUVERTE D'UNE HYPEREOSINOPHILIE CHEZ UN VOYAGEUR », medecine tropicale, p. 131-133, 2003.
- [77] H. Savini et F. Simon, « Blood eosinophilia in the tropics », Médecine et Santé Tropicales, vol. 23, no 2, p. 132-144, avr. 2013, doi: 10.1684/mst.2013.0187.
- [78] P. Bourée, « Hyperéosinophilie parasitaire », La Presse Médicale, vol. 35, no 1, p. 153-166, janv. 2006, doi: 10.1016/S0755-4982(06)74538-9.

- [79] J. Pardo et al., « Helminth-related Eosinophilia in African Immigrants, Gran Canaria », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 12, no 10, Art. no 10, oct. 2006, doi: 10.3201/eid1210.060102.
- [80] H. Savini et F. Simon, « Conduite à tenir devant une hyperéosinophilie », *EMC – Maladies infectieuses*, vol. 9, no 4, p. 1-12, nov. 2012, doi: 10.1016/S1166-8598(12)26113-7.
- [81] F. Roufosse et P. F. Weller, « Practical approach to the patient with hypereosinophilia », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 126, no 1, p. 39-44, juill. 2010, doi: 10.1016/j.jaci.2010.04.011.
- [82] A.-L. Fauchais et al, « Diagnostic d'une hyperéosinophilie en médecine interne: à propos de 100 cas », *Rev Med Interne*, p. 1996.
- [83] Martin Peju, « Étiologies des éosinophilies au CHU de Grenoble et démarche diagnostique pertinente dans ce contexte ». *Médecine humaine et pathologie*, 2017.
- [84] W. Shomali et J. Gotlib, « World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management », *Am. J. Hematol.*, vol. 94, no 10, p. 1149-1167, 2019, doi: 10.1002/ajh.25617.
- [85] N. M. Butt et al., « Guideline for the investigation and management of eosinophilia », *Br J Haematol*, vol. 176, no 4, Art. no 4, févr. 2017, doi: 10.1111/bjh.14488.