

LE SYNDROME HYPEREOSINOPHILIQUE

(A propos de 3 cas)

THE HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME

(About 3 cases)

متلازمة فرط الأيوسية (بصدد ثلاث حالات)

H. HARMOUCHE, Z. TAZI-MEZALEK, M. ADNAOUI, M. AOUNI, A. MOHATTANE, A. MAAOUNI, A. BERBICH.

ملخص : متلازمة فرط الأيوسية المعروفة بكثرة الكريات البيض المتأثرة بالأيوسين لفترة طويلة بدون سبب محدد هي مرض مجموعي نادر يصيب الأشخاص متوسطي السن. يتجلى المرض بإصابات غالبا ما تكون حشوية –الرئتين، الجهاز العصبي، الكبد، الكلي، الجلد... في حين تبقى إصابة القلب هي الأكثر وقوعا والأكثر ضررا. نرصد عليكم الحالات الثلاث المختارات لمتلازمة فرط الأيوسية في قسم الطب الداخلي للمركز الاستشفائي الجامعي بالرباط.

Résumé : Le syndrome hyperéosinophilique, défini par une hyperéosinophilie prolongée sans cause connue, est une pathologie multisystémique rare de l'homme d'âge moyen. Il se manifeste par des atteintes souvent multiviscérales (poumons, système nerveux, foie, reins, peau) et dont l'atteinte cardiaque reste la plus fréquente et la plus délétère. Nous rapportons 3 cas de syndrome hyperéosinophilique colligés dans le service de médecine interne du CHU de Rabat.

Mots-clés : hyperéosinophilie - syndrome hyperéosinophilique.

Abstract : The hypereosinophilic syndrome is defined by prolonged hypereosinophilia with unknown cause. It's a rare multisystemic pathology of average aged man. It is manifested by multivisceral affections including lungs, nervous system, liver, heart, kidney and skin. But cardiac affection is the most deleterious. We report 3 cases of hypereosinophilic syndrome presented the internal medicine service of the university of Rabat.

Key-words : hypereosinophilia - hypereosinophilic syndrome.

INTRODUCTION

On regroupe sous le terme de syndrome hyperéosinophilique (SHE) un ensemble de désordres hétérogènes définis par *Chusid* (1) en 1975. Il s'agit "d'une éosinophilie supérieure à 1500 éléments/mm³ retrouvée pendant plus de six mois, s'accompagnant de manifestations viscérales et sans cause connue". Il s'agit d'une affection rare. Son diagnostic est un diagnostic d'élimination car il ne doit être retenu qu'après avoir écarté toutes les causes habituelles d'hyperéosinophilie (2), tâche qui peut s'avérer difficile, notamment à cause de la longue liste des étiologies. Les signes d'appel les plus fréquents sont les signes généraux et respiratoires. Les manifestations viscérales peuvent rester longtemps asymptomatiques et n'apparaître qu'après plusieurs années d'évolution (3). Nous rapportons 3 cas de SHE colligés dans notre service de médecine interne sur une période de 8 ans.

OBSERVATIONS

Observation n°1 :

Mr E. M. âgé de 18 ans est hospitalisé en septembre 1987 pour un syndrome oedémato-ascitique. Dans ses antécédents, on retrouve un rhumatisme articulaire aigu en 1983, compliqué d'une insuffisance aortique minime. Le début de la symptomatologie remonte à deux mois auparavant par l'installation d'un syndrome oedémato-ascitique.

Cliniquement, associé à ce dernier, le patient présente une ascite de moyenne abondance et un syndrome tumoral avec une adénopathie sous-angulo-maxillaire gauche, adénopathies axillaires bilatérales et une hépato-splénomégalie.

Du point de vue paraclinique, il existe un syndrome néphrotique impur avec une glomérulonéphrite membrano-proliférative modérée découverte par ponction biopsie rénale. Par ailleurs, il existe une cholestase avec un taux de phosphatases alcalines à 329 UI/l sans cytolysé ni insuffisance hépatique et, la ponction biopsie du foie est en faveur d'une hépatite chronique active grade II. Les marqueurs des virus B et C sont négatifs. Ce n'est qu'à la constatation à la numération formule sanguine d'une hyperleucocytose à 10200 éléments/mm³ et d'une hyperéosinophilie à 2444 éléments/mm³ que l'on a pu rattacher les différentes manifestations cliniques et paracliniques à une atteinte viscérale due à l'hyperéosinophilie.

La négativité répétée du bilan étiologique de cette der-

nière, notamment parasitaire, virale, immunologique et allergique a permis de poser le diagnostic de syndrome hyperéosinophilique.

Une corticothérapie a été démarrée à raison de 1mg/kg/j de prednisone avec une amélioration clinique et biologique. A la dernière consultation en 1995, le patient allait bien sous 20 mg de prednisone. Depuis, il est perdu de vue.

Observation n° 2 :

Mr A.T. âgé de 30 ans est hospitalisé en 1990 pour suspicion d'hypertension portale. Ce patient sans antécédents pathologiques notables, a présenté un mois avant son hospitalisation, une symptomatologie faite d'une dyspnée, de douleurs abdominales et d'un syndrome tumoral comprenant des adénopathies axillaires bilatérales et une hépato-splénomégalie.

La radiographie des poumons retrouve un syndrome interstitiel avec des adénopathies médiastinales. L'échocardiographie montre des signes d'hypertension artérielle pulmonaire avec des cavités cardiaques dilatées. A la numération formule sanguine, la constatation d'une hyperéosinophilie à 15730 éléments / mm³ permet de rattacher ces différentes manifestations cliniques et paracliniques à une atteinte viscérale due à l'hyperéosinophilie.

Devant la négativité répétée du bilan étiologique de cette dernière, le diagnostic de syndrome hyperéosinophilique est posé et un traitement à base de 1 mg/kg/j de prednisone est instauré n'entraînant qu'une légère amélioration du taux des éosinophiles. C'est ainsi que, l'hydroxyurée est introduite permettant de réduire le taux d'éosinophiles à 1600 éléments/mm³. Le patient est perdu de vue après 6 mois de suivi.

Observation n°3 :

Mr. A.K. âgé de 26 ans est hospitalisé en 1994 pour une hyperéosinophilie. Sa soeur est connue et suivie pour maladie asthmatique.

Cliniquement, il présente une toux avec rhinite, constipation chronique et des lésions cutanées maculo-papuleuses et prurigineuses. On note une hypergammaglobulinémie à 29g/l avec une hyperéosinophilie à 4020 éléments / mm³. Devant, la négativité du bilan étiologique notamment parasitaire et allergique, le diagnostic de syndrome hyperéosinophilique est retenu.

Un traitement à base de 1 mg / kg/j de prednisone est démarré avec une très bonne évolution. La dégression de la corticothérapie est lente sur six mois avec sevrage de

cette dernière. Le patient est actuellement en bonne évolution avec un recul de 5 ans.

DISCUSSION

Tous nos patients répondent aux critères de définition de Chusid (1) pour le SHE : éosinophilie supérieure à 1500 éléments / mm³, évoluant depuis plus de six mois, compliquée de manifestations viscérales et sans cause évidente.

Il s'agit cependant d'un cadre "restrictif", car il est évident qu'il ne faut pas attendre le délai de 6 mois ni l'apparition de complications cardiaques ou neurologiques pour prendre la décision de traiter une hyperéosinophilie supérieure à 1500 éléments / mm³ relevant d'un SHE probable.

Ce syndrome touche plus fréquemment l'homme que la femme. Il est classiquement divisé en deux catégories (2) :

- hématologique, qui comporte une splénomégalie, une thrombocytopénie et une anémie évoluant habituellement vers une hémopathie (lymphome T, leucémie à éosinophiles). C'est le cas des deux premières observations.

- de type "allergique", plus bénin, atteignant volontiers les femmes qui ont un angio-oedème et des manifestations urticariennes, un taux élevé d'IgE et une hypergammaglobulinémie. C'est probablement le cas de la troisième observation.

La majorité des manifestations systémiques du SHE sont dues à l'éosinotoxicité (4,5). En effet, il existe de nombreux facteurs stimulant les éosinophiles, permettant d'attirer puis de fixer ceux-ci dans des sites où survient une réaction d'hypersensibilité liée aux IgE. Par la suite, une fois situé sur son lieu d'action, l'éosinophile libère de nombreuses substances. Certaines de ces substances, en particulier la "Major Basic Protein", peuvent avoir des conséquences nocives sur divers organes et, au cours du SHE, elle entraîne l'atteinte des parois endothéliales.

Les principales manifestations cliniques rencontrées chez nos patients sont : hépatiques, rénales, cardiaques, cutanées et digestives.

- L'atteinte hépatique au cours du SHE est fréquente (6,7,8). Une hépatomégalie est décrite dans 20 à 50% des cas, et les anomalies des tests hépatiques dans 14% des cas. Celle-ci est habituellement secondaire à une insuffisance cardiaque droite, ou entre dans le cadre d'un syndrome myéloprolifératif au même titre que la spléno-

mégalie. Le premier patient présente une hépatite chronique active qui reste la manifestation hépatique la plus fréquemment rapportée et celle qui serait liée à l'éosinotoxicité directe (9).

- L'incidence de l'atteinte rénale est variable selon les séries mais est estimée à 20% (10,11). Notre patient présente une glomérulonéphrite qui reste une atteinte rare au cours du SHE. En effet, seuls quelques cas ont été retrouvés (12). Néanmoins, les anomalies biologiques que nous avons retrouvées (hématurie, protéinurie et cylindriurie) concordent tout à fait avec les données de la littérature (13). L'insuffisance rénale est peu fréquente. Elle a parfois été observée au stade terminal de la maladie mais est alors fonctionnelle et liée à l'insuffisance cardiaque.

- Quant à l'association atteinte rénale et hépatique rencontrée chez le patient n°1, il semblerait qu'elle soit exceptionnelle. En effet, les trois principales séries de la littérature (1,14,15) ne retrouvent pas cette association.

- L'atteinte cardiaque est la conséquence de la cytotoxicité du polynucléaire éosinophile pour la cellule myocardique. La pratique d'échocardiographies systématiques a permis d'évaluer la fréquence de l'atteinte cardiaque à plus de 75% des cas, tandis que son expression clinique n'est observée que dans 40% à 50% des observations (16). La fibrose endomyocardique est l'aspect le plus caractéristique. Elle regroupe l'endocardite fibroblastique (FEM) de *Löffler* et la FEM de *Davies*. Celle-ci réalise habituellement le tableau de cardiomyopathie restrictive avec adiaastolie. L'échocardiographie est l'examen essentiel, permettant le dépistage précoce des formes asymptomatiques et de l'hypertension artérielle pulmonaire comme c'est le cas du patient n°2. Une cardiomyopathie dilatée d'évolution chronique biventriculaire ou ne touchant parfois que le seul ventricule droit sans que l'on identifie de FEM associée est plus rare.

- Les autres manifestations peuvent être cutanées à type de rash, d'éruptions maculo-papuleuses ou des manifestations de type "allergique" comme un prurit isolé ou dermographisme comme chez le patient n°3, pulmonaires à type de syndrome alvéolo-interstitiel ou d'épanchements pleuraux riches en éosinophiles, digestives avec diarrhée, malabsorption ou douleurs abdominales et enfin hématologiques avec splénomégalie ou adénopathies (17,18).

Tous nos patients ont reçu un traitement par corticoïdes avec une bonne évolution chez les patients n°1 et 3.

En effet, les corticoïdes sont utilisés en première intention dans le SHE à une posologie de 0,5 à 1mg/kg/j

de prednisone. En cas d'efficacité, ils sont poursuivis en traitement d'entretien en recherchant la posologie minimale efficace compatible avec la tolérance.

L'hydroxyurée utilisée chez le patient n°2 est indiquée en cas d'échec de la corticothérapie, habituel dans les SHE à expression myéloproliférative où l'on n'observe que 20% de réponses.

L'interféron alpha a été utilisé en monothérapie dans les formes résistantes aux traitements précédents, avec des résultats encourageants. Plus récemment, son association à l'hydroxyurée a été proposée (19).

L'évolution du SHE dépend essentiellement des facteurs pronostiques. L'existence d'une cardiopathie, d'une importante hyperéosinophilie, d'un SHE à expression myélopro-

liférative et d'anomalies qualitatives du polynucléaire éosinophile, sont des facteurs de mauvais pronostic.

CONCLUSION

Ainsi, les études consacrées ces dernières années au polynucléaire éosinophile ont permis de découvrir de l'ambivalence de cette cellule. Le SHE, d'étiopathogénie obscure est l'illustration de la toxicité potentielle de l'éosinophile. Son caractère ubiquitaire, impose devant une hyperéosinophilie s'accompagnant de manifestations polyviscérales, de l'évoquer après avoir éliminé, le plus rigoureusement possible, les autres causes d'hyperéosinophilie.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- **MJ. Chusid, DC. Dale, BC. West et al** : The hyper-eosinophilic syndrome : analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine*, 1975;54:1.
- 2- **B. Wazières**. Hyperéosinophilie. *Rev Prat*, 1997; 47 : 1129 - 36.
- 3- **K. Leiferman** : Hypereosinophilic syndrome. *Seminars in dermatology*, 1995; 14 : 122-28.
- 4- **N. Ghazzan** : Le syndrome hyperéosinophilique idiopathique : à propos d'un cas. Thèse de doctorat en médecine n° 312, 1992. Faculté de Médecine et de Pharmacie. Casablanca. Maroc.
- 5- **L. Prin** : L'éosinophile et sa pathologie. *Rev Méd Interne*, 1994; 15 : 344 - 9.
- 6- **WL. White, HW. Wahner, ML. Brown et al.** : Sequential liver imaging in the hypereosinophilic syndrome : discordant images with scintigraphy, ultrasound and computed tomography. *Clin Nucl Med*, 1981; 6 : 75.
- 7- **P. Lamarque, F. Djossou, J. Fach et al.** : Syndrome d'hyperéosinophilie idiopathique et hépatite spécifique. *Rev Méd Interne*, 1998; 19 : 208 - 9.
- 8- **KJ. Nam, WJ Jung, JC. Choi et al.** : Hepatic involvement in hypereosinophilia : sonographic findings. *J Ultrasound Med*, 1999; 18 : 475-9.
- 9- **O. Blétry, C. Bodemer, P. Godeau** : Syndrome hyperéosinophilique : aspects cliniques. *Rev Méd Interne*, 1987; 8 : 292 - 301.
- 10- **JL. Motellon, C. Bennis, A. Garcia Sanchez et al.** : Renal involvement in the hyperosinophilic syndrome. *Nephrology*, 1995; 3 : 401 - 403.
- 11- **YJ. Choi, JD. Lee, KH. Yang et al.** : Immunotactoid

glomerulopathy associated with idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Am J Nephrol*, 1998; 18 : 337-43.

12- **J. Lanfranchi, A. Meyrier, RN. Sachs** : Syndrome d'hyperéosinophilie sanguine avec atteinte cardiaque et glomérulopathie extra-membraneuse. *Ann Med Interne*, 1986; 2 : 133 - 137.

13- **L. Guillevin, L. Prin, O. Blétry** : Syndrome hyperéosinophilique. In : "les maladies systémiques" 3ème édition. éd. Médecine Sciences. Flammarion, 1991; 1041 - 57.

14- **SA. Fauci, JB. Harley, WC. Roberts et al.** : The idiopathic eosinophilic syndrome : clinical, pathophysiologic and therapeutic considerations. *Ann Int Med*, 1982; 97 : 78.

15- **CJF. Spry, J. Davies, PC. Tai et al.** : Clinical features of fifteen patients with the hypereosinophilic syndrome. *Quart J Med*, 1983; 52 : 1.

16- **G. Coutant, L. Prin, O. Blétry** : Syndromes hyperéosinophiliques. In. *Traité de médecine*, 3° édition, Médecine-Sciences, Flammarion. 1996; 221-225.

17- **N. Straetmans, A. Ferrant, P. Martiat et al.** : Le syndrome hyperéosinophilique : A propos de deux cas et revue de la littérature. *Acta Clin Belg*, 1992; 2 : 90-9.

18- **JE. Touze, P. Hovette, D. Verrot et al.** : Les hyperéosinophilies : des fonctions de l'éosinophile à l'approche clinique. *Rev Prat*, 1991; 5 : 2687 - 92.

19- **G. Coutant, O. Blétry, L. Prin et al.** : Traitement des syndromes hyperéosinophiliques par l'association hydroxyurée - interféron alpha. *Ann Med. Interne*, 1993; 114 : 243 - 250.