

2021-2022

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Médecine Interne et Immunologie clinique

Incidence et conséquences de l'hyperéosinophilie après splénectomie (SPLENEO)

ECHERBAULT Robin

Né le 09/08/1993 à Flers (61)

Sous la direction de M. le Docteur LOZAC'H Pierre

Membres du jury

Monsieur le Professeur LAVIGNE Christian	Président
Monsieur le Docteur LOZAC'H Pierre	Directeur
Madame la Docteure CASA Christine	Membre
Monsieur le Docteur BESCOND Charles	Membre

Soutenue publiquement le :
03 octobre 2022

 **FACULTÉ
DE SANTÉ**
UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Robin Echerbault
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant le **22/05/2022**

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie :

Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BELLANGER William	Médecine Générale	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	Gynécologie-obstétrique	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COPIN Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au travail	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie

FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
GUITTON Christophe	Médecine intensive-réanimation	Médecine
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HENNI Samir	Médecine Vasculaire	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine

ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Médecine d'urgence	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENARA Aurélien	Chirurgie viscérale et digestive	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BEGUE Cyril	Médecine générale	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	Physiologie Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BRIET Claire	Endocrinologie, Diabète et maladies métaboliques	Médecine
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie

COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
GUELFF Jessica	Médecine Générale	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	Biotechnologie	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine générale	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Médecine
LACOEUILLE Franck	Radiopharmacie	Pharmacie
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAL Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	Neurochirurgie	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne- Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie biologique	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MIOT Charline	Immunologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
POIROUX Laurent	Sciences infirmières	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
RIQUIN Elise	Pédopsychiatrie ; addictologie	Médecine
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie

SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	Médecine Générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE		
AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine
PAST		
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
DILÉ Nathalie	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	Officine	Pharmacie
SAVARY Dominique	Médecine d'urgence	Médecine
ATER		
Arrivée prévue nov 2021	Immunologie	Pharmacie
PLP		
CHIKH Yamina	Economie-gestion	Médecine
AHU		
CORVAISIER Mathieu	Pharmacie Clinique	Pharmacie
IFRAH Amélie	Droit de la Santé	Pharmacie
LEBRETON Vincent	Pharmacotechnie	Pharmacie

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Christian Lavigne, Chef de Service de Médecine Interne et Immunologie clinique du CHU d'Angers,
Vous avez suivi mon parcours depuis mes débuts d'internat de médecine et me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie de votre accompagnement, d'avoir soutenu mes projets tout au long de l'internat et au-delà.

À Madame la Docteure Christine Casa, Chirurgienne Viscérale au CHU d'Angers,
Je vous remercie de nous avoir donné l'autorisation de mener cette étude sur les patients de votre service, et vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à venir juger ce travail de thèse. Nous espérons que nos résultats apporteront des réponses aux questions que soulevait cette thématique.

À Monsieur le Docteur Charles Bescond, Hématologue partagé entre le CH de Cholet et le CHU d'Angers,
Je te remercie de ton accompagnement tant dans mes débuts d'internat que pendant ces mois passés à l'hôpital de Cholet. Ta disponibilité et ton naturel pédagogique ont permis la rédaction d'un cas clinique en seulement quelques jours, et je t'en remercie encore. J'espère que nous aurons de nouveau l'occasion de travailler ensemble ces prochaines années à l'hôpital de Cholet ou à Angers.

À Monsieur le Docteur Pierre Lozac'h, Chef de Service de Médecine Polyvalente et Médecine Interne du CH du Mans,
Mais avant tout chef de clinique au CHU d'Angers lors de mon premier semestre. Je te remercie de m'avoir accompagné durant tout mon internat et de m'avoir tant appris sur la médecine et sur l'humain en général. En travaillant à tes côtés, j'ai compris qu'un interniste devait toujours rester curieux et se poser des questions dans l'intérêt du patient, et qu'il ne servait à rien de « tout savoir » pour être un bon médecin. J'espère avoir réussi à copier au moins la moitié de tes qualités, qui font de toi un médecin auquel j'aspire à ressembler dans ma pratique future. Je m'attacherai cependant scrupuleusement à ce que la surface de mon bureau voit toujours la lumière du jour !

REMERCIEMENTS

À mes parents, qui m'ont enveloppé de leur amour, soutenu et encouragé durant toutes ces années.

À mon frère et ma sœur, qui ont veillé sur le petit dernier jusqu'à maturité. Aux valeurs qu'ils m'ont inculquées et qui ont fait ce que je suis devenu ; à mon beau-frère et ma belle-sœur ; à Eliott le plus beau et Sen la plus belle.

À mes amis du collège et du lycée, à Elodie pour ton amitié indéfectible depuis toutes ces années, à Julie, à Audrée, à Marion.

À mes amis de Caen, pour tous les bons comme les mauvais moments, pour toutes ces journées de révision, ces soirées dans les bars à bières sur le port, ces vacances à l'IAM et ces voyages à la montagne qui ne sont pas près de s'arrêter... A Justine tite goutte pour ses yeux qui partent en cacahuète, à Manon le cul dans la neige, à Vinz Largiboule qui baille trop fort sur les pistes, à Inès que j'ai tant stalké dans la rue, à Galope et Hubert Von Strigonoff (une fois !), à Jeanne ma partenaire de cocktails, à Lisou mon binôme de BU, et à Delacotte ma collègue anticorologue.

À Hortense et Laetitia, qui éclairent mon chemin. À ce voyage en Argentine avec Élodie dont on a tellement parlé que plus personne ne veut nous écouter.

À l'équipe de l'U63 du Mans, à Céleste, à Solène, à Claire, à Pierre et à toute l'équipe paramédicale avec qui on a vécu l'arrivée du covid.

À la coloc Rubillard, à Camille jusqu'au bout de la nuit, à Juliette fière dessinatrice de fraises-chantilly, à Claire et son pain au citron, à nos repas de fête.

À mes co-internes de malinf, à Clara ma maman dragon, qui m'a appris que pour être un bon médecin, il fallait savoir mordre. À Faten, ma deuxième maman dragon, qui m'a appris que pour être un médecin épanoui, il fallait dire non et raccrocher. À Thomas, qui n'a pas compris qu'il ne fallait jamais tendre le bâton aux deux premières pour se faire battre. À Maria, pour ta joie de vivre et tes ordonnances de macdo. À Marine, qui n'a pas encore pris le parti de vider les EHPAD.

À mes co-internes de médecine interne, et à Carole notre super chef de clinique présente sur tous les fronts !

À mes binômes de galère, Chloé Nicolas tmtc, Priscille le bip d'astreinte et les micro-siestes dans l'ascenseur, ma Popo et tes poupouilles, Chloé Cotinet nos RCP post staff...

À toute l'équipe de réanimation de Cholet, pour ce semestre de folie, à Lise sisi ma sœur la plus vieille de nous deux, à Sami, à Bronnert, à Alexis, à Nicolas.

À Etienne, mon plus grand soutien, mon phare dans la nuit, l'amour de ma vie.

Liste des abréviations

[illegible]

Plan

RESUME

INTRODUCTION

PATIENTS ET MÉTHODES

1. **Considérations réglementaires et éthiques**
2. **Sélection des patients**
3. **Recueil des données**

RÉSULTATS

1. **Description de la population**
2. **Éosinophilie après splénectomie**
3. **Complications liées à l'éosinophilie**
4. **Causes et bilan des hyperéosinophilies**

DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

Incidence et conséquences de l'hyperéosinophilie après splénectomie (SPLENEO)

Monsieur Robin ECHERBAULT, interne, C.H.U. Angers, 4 rue Larrey, 49100 Angers, robin.echerbault@chu-angers.fr

Monsieur le Dr Pierre LOZAC'H, praticien hospitalier, C.H. Le Mans, 194 avenue Rubillard, 72037 Le Mans, plozac@ch-lemans.fr

RESUME

Introduction : La rate intègre de nombreuses fonctions au sein du système immunitaire à l'interface des réponses immunitaires innées et adaptatives. L'objet de cette étude est d'évaluer l'incidence de l'éosinophilie chez les patients splénectomisés et d'en évaluer les complications.

Sujets et Méthodes : Nous avons rétrospectivement inclus les patients splénectomisés issus de 3 centres hospitaliers entre 2005 et 2021. Le critère de jugement principal est la survenue d'une éosinophilie $>500/\text{mm}^3$. Nous nous sommes également intéressés aux causes de splénectomie et aux complications éventuelles liées à l'infiltration tissulaire des éosinophiles.

Résultats : 83 patients ont été inclus avec un sexe ratio de 2,46 et un âge médian de 57 ans. Les étiologies de splénectomie étaient traumatiques dans 59% des cas. Nous retrouvons une importante prévalence de l'éosinophilie (62,7%) sur notre cohorte de patients splénectomisés, évoluant sur un mode chronique dans 21,1% des cas, sans complication spécifique liée à l'infiltration des éosinophiles dans cette population. Nous retrouvons également de façon plus fréquente une éosinophilie $>1.000/\text{mm}^3$ chez les patients développant une éosinophilie chronique. Aucun élément n'est associé à l'éosinophilie dans notre cohorte, excepté un suivi biologique plus rapproché.

Conclusion : Nos données retrouvent une incidence élevée des éosinophilies chez les patients splénectomisés, suggérant un rôle immunomodulateur de la rate dans la gestion des polynucléaires éosinophiles. La survenue fréquente d'une éosinophilie chronique associée à un taux d'éosinophiles $>1.000/\text{mm}^3$ nous incite à proposer à cette population une surveillance biologique, un bilan étiologique et un dépistage des complications adaptés.

INTRODUCTION

La rate représente le plus volumineux des organes lymphoïdes secondaires. Elle intègre de nombreuses fonctions au sein du système immunitaire, à l'interface des réponses immunitaires innée et adaptative, ainsi que dans la défense contre les bactéries encapsulées. On retrouve chez les patients aspléniques une surreprésentation de maladies auto-immunes, d'hypogammaglobulinémies et de déséquilibre des populations lymphocytaires, suggérant un rôle immunomodulateur de la rate (1).

Les polynucléaires éosinophiles (PNEo), décrits par Ehrlich en 1879, sont des cellules issues de la lignée myéloïde. Véritables acteurs de la réponse immunitaire, les PNEo sont classiquement mobilisés au cours d'affections parasitaires ou allergiques, exerçant leur activité cytotoxique par l'intermédiaire de granules basophiles (2). Une dysfonction de cette réponse peut se traduire par une éosinophilie, définie par une augmentation des PNEo circulants $>500/\text{mm}^3$. Lorsque ce taux dépasse $1.500/\text{mm}^3$, on parle d'hyperéosinophilie (HEo). Selon la définition proposée par le groupe international sur les maladies à éosinophiles (ICOG-Eo) portant sur les hyperéosinophilies et les syndromes hyperéosinophiliques (SHE), un SHE est défini par une HEo sanguine et/ou tissulaire d'évolution prolongée (>1 mois) associée à des dommages tissulaires en rapport avec la toxicité des éosinophiles (Tableau I) (3,4). Tous les organes peuvent être concernés. La fibrose endomyocardique représente l'une des complications cardiaques classique des SHE, dont l'incidence est rare mais grève le pronostic vital en l'absence de traitement (5).

Tableau I. Définitions, tableau issu du Protocole National de Diagnostic et de Soins portant sur les Hyperéosinophilies et Syndromes hyperéosinophiliques (4).

Entité	Définition
Éosinophilie sanguine	PNE entre 500 et 1500/mm ³
Hyperéosinophilie (HE)	PNE > 1500/mm ³ à deux reprises à un mois d'intervalle et/ou éosinophilie tissulaire (telle que définie dans 2.1.3)
Syndrome hyperéosinophilique (SHE)	<ul style="list-style-type: none"> - HE sanguine, ET - Atteinte ou dysfonction d'organe attribuable aux éosinophiles tissulaires (telle que définie dans 2.1.3), ET - Exclusion des autres causes pouvant mener à l'atteinte d'organe.
SHE / maladie à éosinophiles spécifique d'organe	<ul style="list-style-type: none"> - HE sanguine et/ou tissulaire ET - Atteinte d'un seul organe

Dans le service de médecine interne du CHU d'Angers, nous avons observé le cas d'une patiente suivie pour un purpura thrombopénique immunologique (PTI). Après de multiples rechutes traitées successivement par des cures itératives de corticoïdes, Danatrol, Plaquenil, puis Rituximab ; il est retenu l'indication d'une splénectomie.

A l'occasion d'une rechute du PTI trois ans plus tard, elle déclare une hyperéosinophilie à 1.400/mm³, avec des taux atteignant jusqu'à 3.370/mm³ au cours du suivi. Le bilan exhaustif n'identifie aucune cause allergique, médicamenteuse, parasitaire, granulomateuse, auto-immune, hématologique, néoplasique. Les traitements antiparasitaires d'épreuve (Ivermectine, Praziquantel) sont inefficaces. L'échographie cardiaque de dépistage est décrite normale. Il est décidé d'une surveillance clinique et biologique simple.

Sept ans après la splénectomie, on lui découvre une atteinte cardiaque. L'IRM précise le diagnostic de fibrose endomyocardique. Après avis auprès du centre de référence des hyperéosinophilies (CEREO), on conclut à un SHE idiopathique. Une participation causale de la splénectomie est envisagée.

Une étude sur l'association entre splénectomie et hyperéosinophilie menée par Perl L. et al. parue en 2011 décrit l'évolution du compte des éosinophiles après splénectomie dans

une cohorte de 29 patients, retrouvant une incidence élevée à 14,6% du taux d'éosinophiles dans cette population pouvant survenir jusqu'à 5 ans après le geste (6). Il n'est pas mentionné l'existence d'éventuelles complications au cours du suivi.

L'objectif de cette étude est de déterminer l'incidence et les conséquences de l'hyperéosinophilie après splénectomie.

PATIENTS ET MÉTHODES

1. Considérations réglementaires et éthiques

Cette étude a été approuvée par le comité éthique du Centre Hospitalier du Mans en date du 19/11/2020 et par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

2. Sélection des patients

Les patients étaient screenés via le codage CIM-10 informatique. Les codes suivants ont été utilisés : D730 hyposplénisme, D738 autres maladies de la rate, D739 maladie de la rate sans précision, S360 lésion traumatique de la rate, S3601 lésion traumatique de la rate, avec plaie intra abdominale.

3. Recueil des données

Les données étaient recueillies rétrospectivement sur l'ensemble des dossiers des patients splénectomisés disponibles au sein de trois centres hospitaliers : CH Le Mans (72), CHU Angers (49) et CH Cholet (49).

Tous les patients ayant eu une splénectomie au CH du Mans, au CHU d'Angers et au CH de Cholet entre 2005 et 2021 étaient inclus. Les patients étaient identifiés via les codages. Les patients dont la date de splénectomie n'était pas connue, dont l'éosinophilie précédait la splénectomie, dont on n'avait pas de données de suivi ou dont la splénectomie n'était que partielle ont été exclus.

Les données démographiques, cliniques (notamment indication de la splénectomie, antécédents de maladies pouvant être associées à une éosinophilie) et biologiques étaient recueillies de façon rétrospectives dans les dossiers hospitaliers informatiques et papiers.

Le critère de jugement principal était la survenue d'une éosinophilie définie par un taux d'éosinophiles $>500\text{mm}^3$. La survenue d'hyperéosinophilie et de syndrome hyperéosinophilique selon les critères ICOG-Eo (cf tableau 1) étaient étudiés tout comme le mode évolutif de l'éosinophilie (aiguë si durée de moins de 6 semaines, chronique si durée de plus de 6 semaines, récurrente si plusieurs épisodes d'éosinophilie aiguë avec intervalle de normalisation de la NFS).

Les données qualitatives sont exprimées en valeur absolue et en pourcentage et sont comparées à l'aide du test exact de Fisher ou du test du Chi2 selon les effectifs. Les données quantitatives sont exprimées sous forme de médiane avec les interquartiles (médiane [Q1 - Q3]) et sont comparées à l'aide du test de Student. Les tests ont été réalisés sur BiostaTGV.

RÉSULTATS

1. Description de la population

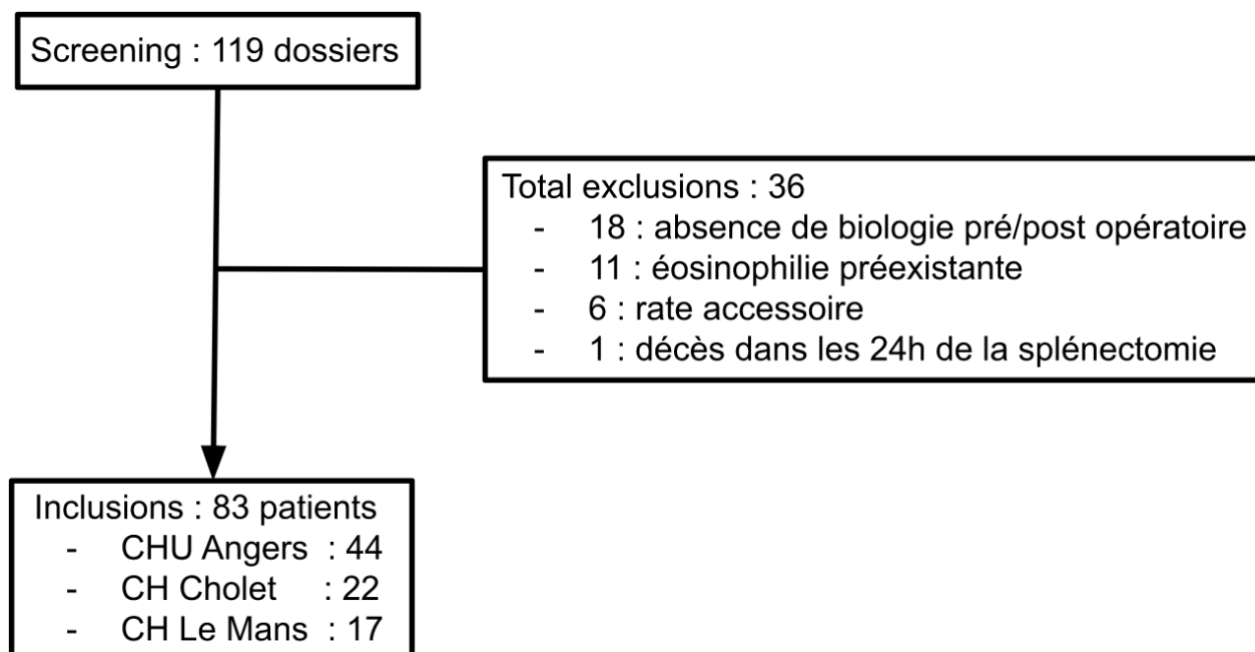


Figure 1. Flow Chart.

L'âge médian à la splénectomie était de 57 [42-69] ans avec une majorité d'hommes (71,1%) (Tableau II). On retrouvait dans les antécédents significatifs 17 patients atteints de cancer solide dont 9 ayant motivé la splénectomie, 12 patients atteints d'hémopathie dont 9 ayant motivé la splénectomie et 9 patients atteints de maladie auto-immune dont 7 ayant motivé la splénectomie. Concernant les 19 patients ne présentant aucun antécédent significatif, 18 étaient splénectomisés suite à un traumatisme. Le dernier présentait un volvulus splénique sur une wandering spleen.

Tableau II. Caractéristiques de la population.

Données générales		
Sexe n (%)	H 59 (71,1)	F 24 (28,9)
Age (années)	57 [42-69]	
Suivi médian		
NFS pré splénectomie (n)	4	
NFS post splénectomie (n)	11	
Durée (mois)	19	
Antécédents		
Cancer solide (17) Digestifs (10) Adénocarcinome pancréatique (5) Adénocarcinome colique (2) Cancer neuroendocrine pancréatique (1) Cancer épidermoïde œsophagien (1) Cancer gastrique (1) Mélanome (1) Cancer épidermoïde pulmonaire (1) Cancer rénal à cellules claires (1) Cancer rénal à cellules claires et adénocarcinome prostatique (1) Cancer épidermoïde de langue (1) Cancer ovarien séreux (1) Glioblastome (1)		Hémopathie (12) LNH (8) Leucémie (2) SMD (1) LNH + SMP + SMD (1) Maladie auto-immune (9) PTI (6) AHAI (1) Polyarthrite rhumatoïde (1) Pancréatite auto-immune (1)

AHAI : anémie hémolytique auto-immune, LNH : lymphome non hodgkinien, PTI : purpura thrombopénique immunologique, SMD : syndrome myélodysplasique, SMP : syndrome myéloprolifératif

Les causes de splénectomie les plus représentées étaient d'origine traumatique (59%) avec pour chef de file les accidents de la voie publique (46,9%), suivis des chutes (28,6%) et des causes iatrogènes per-opératoires (22,4%) (Tableau III). Les causes non traumatiques (41%) correspondaient à des chirurgies à but diagnostique ou thérapeutique dont la majeure partie était programmée. Les causes urgentes étaient représentées par les cas de rupture spontanée de rate et le cas de volvulus splénique sur wandering spleen.

Tableau III. Causes de splénectomie et diagnostic final retenu.

Traumatique, n=49 (59%)	
Accident de la voie publique (23) Chute (14) Iatrogène (11) Arme blanche (1)	
Non traumatique, n=34 (41%)	
Programmée Spléno-pancréatectomie diagnostique (9) * Splénectomie diagnostique (6) * PTI (6) Cancer localement avancé (3) * AHAI (1) Anévrysme splénique (1) Pseudokyste (1) Urgente Rupture spontanée sur rate pathologique (3) * Rupture spontanée sur rate saine (3) Volvulus sur wandering spleen (1)	Diagnostic final * Adénocarcinome pancréatique (5) LZM (4) LBDGC (2) LCM (1) LAM 5 (1) Leucémie à tricholeucocytes (1) Cancer ovarien loco-régionalement avancé (1) Adénocarcinome colique loco-régionalement avancé (1) Tumeur neuro-endocrine pancréatique (1) Tumeur pancréatique à IgG4 (1) TIPMP (1) Pancréatite avec rupture canalaire (1) Disjonction de tête pancréatique (1)

AHAI : anémie hémolytique auto-immune, LAM 5 : leucémie aiguë myéloblastique de type 5, LBDGC : lymphome B diffus à grandes cellules, LCM : lymphome à cellules du manteau, LZM : lymphome de la zone marginale, PTI : purpura thrombopénique immunologique, TIPMP : tumeur intracanaulaire papillaire et mucineuse du pancréas.

Les splénectomies de cause non traumatique étaient réalisées à but thérapeutique chez les 6 patients de la cohorte atteints de purpura thrombopénique immunologique (PTI) et le patient atteint d'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) pour lesquels les traitements médicaux étaient jugés insuffisamment efficaces. Les principales causes retenues de splénectomie d'origine non traumatique après examen anatomopathologique des pièces opératoires étaient dans l'ordre décroissant une hémopathie maligne (26,5%), un cancer solide (23,5%), une rupture spontanée de rate (8,8%) (Tableau III).

2. Éosinophilie après splénectomie

Cinquante-deux patients (62,7%) ont présenté une éosinophilie avec un délai de 7 jours [5-24,75] suivant l'intervention. Il n'y avait pas de différence de sexe, d'âge ou de cause de splénectomie entre patients présentant une éosinophilie et les autres. Les seules différences significatives étaient le nombre de NFS réalisées dans le suivi (13 vs 5, $p=0,0001$) et la durée de suivi (24 vs 6 mois, $p=0,02$) (tableau IV).

Tableau IV. Comparaison des caractéristiques : éosinophilie *versus* absence d'éosinophilie.

	Éosinophilie n = 52	Absence d'éosinophilie n = 31	
Age médian	57 [37-69]	57 [49-69]	ns
Femme	16 (31%)	8 (26%)	ns
Traumatique	29 (56%)	20 (65%)	ns
Non traumatique	23 (44%)	11 (35%)	ns
PTI	3 (6%)	3 (10%)	ns
Hémopathie	5 (10%)	4 (13%)	ns
Hémolyse	1 (2%)	0	
Cancer solide	7 (13%)	2 (6%)	ns
NFS de suivi (n)	13 [10-26]	5 [4-11]	$p=0,0001$
Durée de suivi (mois)	24 [5-68]	6 [0,3-37]	$p=0,02$

L'évolution de l'éosinophilie était aiguë dans presque deux tiers des cas (63,4%), chronique dans 21,2% des cas et récurrente dans 15,4% des cas. L'évolution chronique de l'éosinophilie était associée à un taux d'éosinophilie plus élevé que les éosinophilies aiguës et récurrentes : 8 (73%) patients avec une éosinophilie chronique avaient un pic d'éosinophiles

>1000/mm³ contre 3 (9%) pour les éosinophilies aiguës ($p=0,0001$) et 2 (25%) pour les éosinophilies récurrentes (ns, $p=0,07$). En dehors d'une durée de suivi plus longue pour les éosinophilies chroniques, il n'y avait pas d'autre différence entre les différents modes évolutifs de l'éosinophilie (Tableau V).

Tableau V. Comparaisons évolutives de l'éosinophilie.

Éosinophilie	Chronique n = 11	Aiguë n = 33	Récurrente n = 8	Chronique vs aiguë	Chronique vs récurrente
Age médian	45 [29-61]	62 [43-75]	61 [29-64]	ns	ns
Femme	2 (18%)	11 (33%)	3 (38%)	ns	ns
Traumatique	7 (64%)	21 (64%)	1 (13%)	ns	
Non traumatique	4 (36%)	12 (36%)	7 (87%)	ns	
PTI	0	0	3 (38%)		
Hémopathie	2 (18%)	1 (3%)	2 (25%)		
Hémolyse	0	1 (3%)	0		
Cancer solide	1 (9%)	5 (15%)	1 (13%)		
NFS de suivi (n)	22 [12-42]	12 [6-18]	12 [9-31]	ns	ns
Durée de suivi (mois)	100 [28-113]	16 [1-44]	61 [50-67]	p=0,02	ns
Délai entre splénectomie et apparition éosinophilie (jours)	13 [5-224]	7 [5-24]	5 [4-348]	ns	ns
Pic éosinophiles >1.000/mm3	8 (73%)	3 (9%)	2 (25%)	p=0,0001	ns

3. Complications liées à l'éosinophilie

Aucun patient ne présentait de symptomatologie en lien avec une atteinte tissulaire de l'éosinophilie. Les différentes complications retrouvées dans les dossiers avaient une explication plus probable.

Par exemple, un patient avec une éosinophilie chronique dans les suites d'une splénectomie en traitement d'un LZM présentait de multiples œdèmes aigus pulmonaires. Il n'y avait pas de fibrose endomyocardique à l'IRM cardiaque et l'insuffisance cardiaque était finalement en lien avec une cardiopathie valvulaire sévère et une HTAP secondaire à la splénectomie.

De même, les complications thrombo-emboliques pouvaient plus simplement s'expliquer par une thrombose sur cathéter (n=2), par l'évolutivité d'une néoplasie (n=2), ou encore par la présence d'une thrombophilie avérée avec présence concomitante d'un syndrome des anti phospholipides et d'une mutation du facteur V Leiden (n=1) ; l'ensemble étant favorisé par la splénectomie qui constitue un état pro-thrombogène.

Enfin, on ne retrouvait pas de complication pulmonaire ni cutanée sur notre cohorte dans la population des hyperéosinophilies chroniques.

4. Causes et bilan des hyperéosinophilies

Au sein de notre cohorte, nous n'avons retrouvé qu'une seule mention de la présence d'une éosinophilie chez un patient présentant un lymphome, attribuée à ce dernier par son hématologue. Il n'a pas été réalisé de recherches étiologiques complémentaires chez ce patient ni chez les autres patients de notre étude.

DISCUSSION

Notre étude retrouve une importante prévalence (62,7%) de l'éosinophilie chez les patients splénectomisés. Ces données sont comparables avec les résultats de l'étude de Perl L. et al. qui retrouvent une prévalence de 69% (6). Le manque de données en lien avec le caractère rétrospectif et l'utilisation uniquement du dossier hospitalier sous-estime la fréquence de l'éosinophilie. En effet, la seule différence significative entre les patients présentant une éosinophilie et les autres dans notre étude est l'importance du suivi disponible (nombre de NFS, durée du suivi). Huit patients ont un suivi de moins de 7 jours, médiane de survenue de l'éosinophilie dans la cohorte.

L'éosinophilie chronique est probablement également sous-estimée pour les mêmes raisons méthodologiques. Neuf patients sur 33 (27,6%) du groupe éosinophilie aiguë ont un suivi < 6 semaines.

La principale limite de notre étude est l'absence de groupe contrôle. Il est possible qu'une éosinophilie modérée soit fréquente en post-opératoire d'une chirurgie digestive, en lien avec l'intervention et les différents traitements utilisés dans cette situation (anesthésie, antibiotiques, produits de contraste iodés par exemple). Toutefois ces différents éléments n'expliqueraient pas une éosinophilie chronique qui concerne 13,3% des patients de notre cohorte. L'étude de S.Hartl et al. en 2020 montrait que le 95e percentile du compte d'éosinophiles sur une cohorte de patients sains autrichiens était de 395/mm³ (7). Une éosinophilie chronique à plus de 500/mm³ chez 13,3% de nos patients est donc notable.

L'origine de l'éosinophilie ne semble pas en lien avec une pathologie sous-jacente favorisant une éosinophilie, notamment une hémopathie ou un cancer, puisque qu'il n'y a pas de différence d'incidence de l'éosinophilie entre les causes traumatiques et non traumatiques

de splénectomie. La prise d'antibiotiques en continu après splénectomie pourrait avoir un rôle. Dans l'étude de K.G. Blumenthal et al. de 2015 de patients ayant une antibiothérapie parentérale à domicile, une éosinophilie survenait chez 28% des patients traités par pénicilline (8). Toutefois, 8 des 11 patients ayant une éosinophilie chronique avaient un suivi de plus de 2 ans, donc avec une éosinophilie qui persistait après l'arrêt de l'antibioprophylaxie.

Le taux d'éosinophiles est déterminé chez le sujet sain et au cours des maladies à éosinophilies d'origine non myéloïde par les taux d'IL-3, GM-CSF et anti-IL-5 qui sont surtout produits par des lymphocytes activés Th2 (9). Nous faisons l'hypothèse que l'éosinophilie post-splénectomie est en lien avec un déséquilibre de la polarisation Th1/Th2 induite par la splénectomie. En effet, le taux d'IgE totales, également dépendant d'une orientation Th2, est augmenté en cas de splénectomie (10,11). Dans les articles de S. Miniello et al. (d'après les abstracts, articles écrits en italiens), une augmentation des IgE et de l'IL-4 (autre cytokine Th2) est mise en évidence ; les IL-3 et IL-5 n'étaient pas dosées (12,13).

Un autre résultat intéressant de notre étude est l'association d'un taux d'éosinophilie plus élevé $>1.000/\text{mm}^3$ dans la population des éosinophilies chroniques par rapport aux groupes des éosinophilies aiguës et récurrentes. Ces données suggèrent que les patients splénectomisés présentant un pic d'éosinophiles $>1.000/\text{mm}^3$ devraient bénéficier d'une surveillance particulière tant que les mécanismes de régulation des éosinophiles par la rate ne sont pas élucidés.

L'absence de complication attribuable à l'hyperéosinophilie chronique dans notre population ne devrait pas décourager cette attitude : nous n'avons retrouvé aucune trace de dépistage de ces complications dans les dossiers, et notre effectif de patients est faible. Il est à noter que nous n'avons retrouvé aucun prélèvement anatomopathologique réalisé à la recherche d'une infiltration par les éosinophiles.

CONCLUSION

Notre étude montre des éosinophilies fréquentes dans les suites de splénectomie. Nous pensons que la NFS doit être surveillée chez ces patients ; en particulier en présence d'un pic d'éosinophiles $>1.000/\text{mm}^3$ qui est associée au développement d'une éosinophilie chronique dans notre cohorte. Même si nous n'avons pas observé de complications liées à l'éosinophilie, nous pensons que ces patients devraient pouvoir bénéficier d'un suivi adapté et d'un bilan minimal étiologique et à la recherche d'atteinte tissulaire éosinophilique.

Ce travail pourra être complété par l'étude d'un groupe témoin en vue d'une publication. On envisage un appel à observations auprès du CERE0 pour rechercher des syndromes hyperéosinophiliques éventuellement associés à une splénectomie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lewis SM, Williams A, Eisenbarth SC. Structure and function of the immune system in the spleen. *Sci Immunol*. 22 mars 2019;4(33):eaau6085.
2. Kahn JE, Legrand F, Capron M, Prin L. Hyperéosinophilies et syndromes hyperéosinophiliques. *EMC - Hématologie*. janv 2011;6(1):1-16.
3. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. sept 2012;130(3):607-612.e9.
4. Has-sante.fr. 2022. [online] Available at: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/pnds_she_document_complet.pdf
5. Jin X, Ma C, Liu S, Guan Z, Wang Y, Yang J. Cardiac involvements in hypereosinophilia-associated syndrome: Case reports and a little review of the literature. *Echocardiography*. oût 2017;34(8):1242-6.
6. Perl L, Pasvolsky O, Lifshitz L, Mekori YA, Hershko AY. Increased eosinophilic responses in splenectomized patients. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. janv 2012;108(1):34-8.
7. Hartl S, Breyer MK, Burghuber OC, Ofenheimer A, Schrott A, Urban MH, et al. Blood eosinophil count in the general population: typical values and potential confounders. *Eur Respir J*. mai 2020;55(5):1901874.
8. Blumenthal KG, Youngster I, Rabideau DJ, Parker RA, Manning KS, Walensky RP, et al. Peripheral blood eosinophilia and hypersensitivity reactions among patients receiving outpatient parenteral antibiotics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. nov 2015;136(5):1288-1294.e1.
9. Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. avr 2000;105(4):651-63.
10. Chelazzi G, Pinotti G, Nicora C, Rossi D, Senaldi G. Increased total serum IgE concentration in patients who have undergone splenectomy after trauma. *Journal of Clinical Pathology*. 1 nov 1985;38(11):1309-10.
11. Balsalobre B, Enguidanos MJ, Hernández-Godoy J, Planelles D, Mir A. Changes in total serum IgE concentrations after splenectomy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. oct 1993;3(5):268-70.
12. Miniello S, Jirillo E, Urgesi G, D'Abbicco D, Altamura M, Tomasicchio N, et al. [Th1-Th2 cytokine correlates (INF-gamma and IL-4) in splenectomized patients]. *Chir Ital*. juin 1999;51(3):215-9.
13. Miniello S, Jirillo E, Cristallo G, Marzaioli R, Lorusso C, Lippolis A, et al. [Correlations between splenectomy and allergic symptoms. Preliminary results of a study concerning IL-4 and IgE serum level]. *Ann Ital Chir*. déc 2007;78(6):499-502.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Flow Chart 8

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Définitions	4
Tableau II : Caractéristiques de la population	9
Tableau III : Causes de splénectomie et diagnostic final retenu	10
Tableau IV : Comparaison des caractéristiques: éosinophilie versus absence d'éosinophilie .	11
Tableau V : Comparaisons évolutives de l'éosinophilie	13

TABLE DES MATIERES

RESUME	2
INTRODUCTION	3
PATIENTS ET MÉTHODES	6
1. Considérations réglementaires et éthiques	6
2. Sélection des patients	6
3. Recueil des données	6
RÉSULTATS	8
1. Description de la population	8
2. Éosinophilie après splénectomie	11
3. Complications liées à l'éosinophilie	14
4. Causes et bilan des hyperéosinophilies	14
DISCUSSION	15
CONCLUSION	17
BIBLIOGRAPHIE	18
LISTE DES FIGURES	19
LISTE DES TABLEAUX	20
TABLE DES MATIERES	21

Incidence et conséquences de l'hyperéosinophilie après splénectomie (SPLENEO)

RÉSUMÉ

Introduction : La rate intègre de nombreuses fonctions au sein du système immunitaire à l'interface des réponses immunitaires innées et adaptatives. L'objet de cette étude est d'évaluer l'incidence de l'éosinophilie chez les patients splénectomisés et d'en évaluer les complications.

Sujets et Méthodes : Nous avons rétrospectivement inclus les patients splénectomisés issus de 3 centres hospitaliers entre 2005 et 2021. Le critère de jugement principal est la survenue d'une éosinophilie $>500/\text{mm}^3$. Nous nous sommes également intéressés aux causes de splénectomie et aux complications éventuelles liées à l'infiltration tissulaire des éosinophiles.

Résultats : 83 patients ont été inclus avec un sexe ratio de 2,46 et un âge médian de 57 ans. Les étiologies de splénectomie étaient traumatiques dans 59% des cas. Nous retrouvons une importante prévalence de l'éosinophilie (62,7%) sur notre cohorte de patients splénectomisés, évoluant sur un mode chronique dans 21,1% des cas, sans complication spécifique liée à l'infiltration des éosinophiles dans cette population. Nous retrouvons également de façon plus fréquente une éosinophilie $>1.000/\text{mm}^3$ chez les patients développant une éosinophilie chronique. Aucun élément n'est associé à l'éosinophilie dans notre cohorte, excepté un suivi biologique plus rapproché.

Conclusion : Nos données retrouvent une incidence élevée des éosinophiles chez les patients splénectomisés, suggérant un rôle immunomodulateur de la rate dans la gestion des polynucléaires éosinophiles. La survenue fréquente d'une éosinophilie chronique associée à un taux d'éosinophiles $>1.000/\text{mm}^3$ nous incite à proposer à cette population une surveillance biologique, un bilan étiologique et un dépistage des complications adaptés.

Mots-clés : éosinophilie, splénectomie

Incidence and consequences of eosinophilia in splenectomized patients (SPLENEO)

ABSTRACT

Introduction : The spleen integrates many functions within the immune system at the interface of innate and adaptive immune responses. The purpose of this study is to evaluate the incidence of eosinophilia in splenectomized patients and to assess its complications.

Material and methods : We retrospectively included splenectomized patients from 3 hospital centers between 2005 and 2021. The primary outcome was the occurrence of eosinophilia $>500/\text{mm}^3$. We were also interested in the causes of splenectomy and possible complications related to tissue infiltration of eosinophils.

Results : 83 patients were included with a sex ratio of 2.46 and a median age of 57 years. The etiologies of splenectomy were traumatic in 59% of cases. We found a high prevalence of eosinophilia (62.7%) in our cohort of splenectomized patients, evolving in a chronic mode in 21.1% of cases, without any specific complication related to the infiltration of eosinophils in this population. Eosinophilia $>1,000/\text{mm}^3$ was also more frequent in patients developing chronic eosinophilia. There is no association with eosinophilia in our cohort, except for closer biological follow-up.

Conclusion : Our data show a high incidence of eosinophilia in splenectomized patients, suggesting an immunomodulatory role of the spleen in the management of eosinophilic polynuclei. The frequent occurrence of chronic eosinophilia associated with an eosinophil count $>1,000/\text{mm}^3$ leads us to propose to this population an adapted biological monitoring, etiological assessment and screening for complications.

Keywords : eosinophilia, splenectomy