



Risque infectieux du patient hypo- ou asplénique

Pr Blandine Rammaert

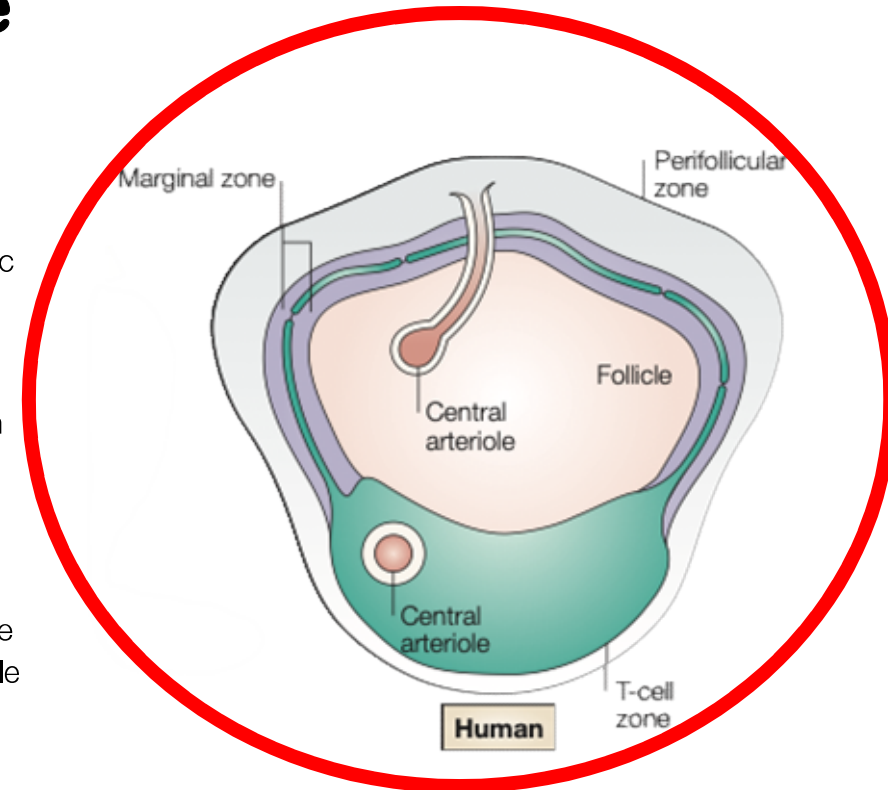
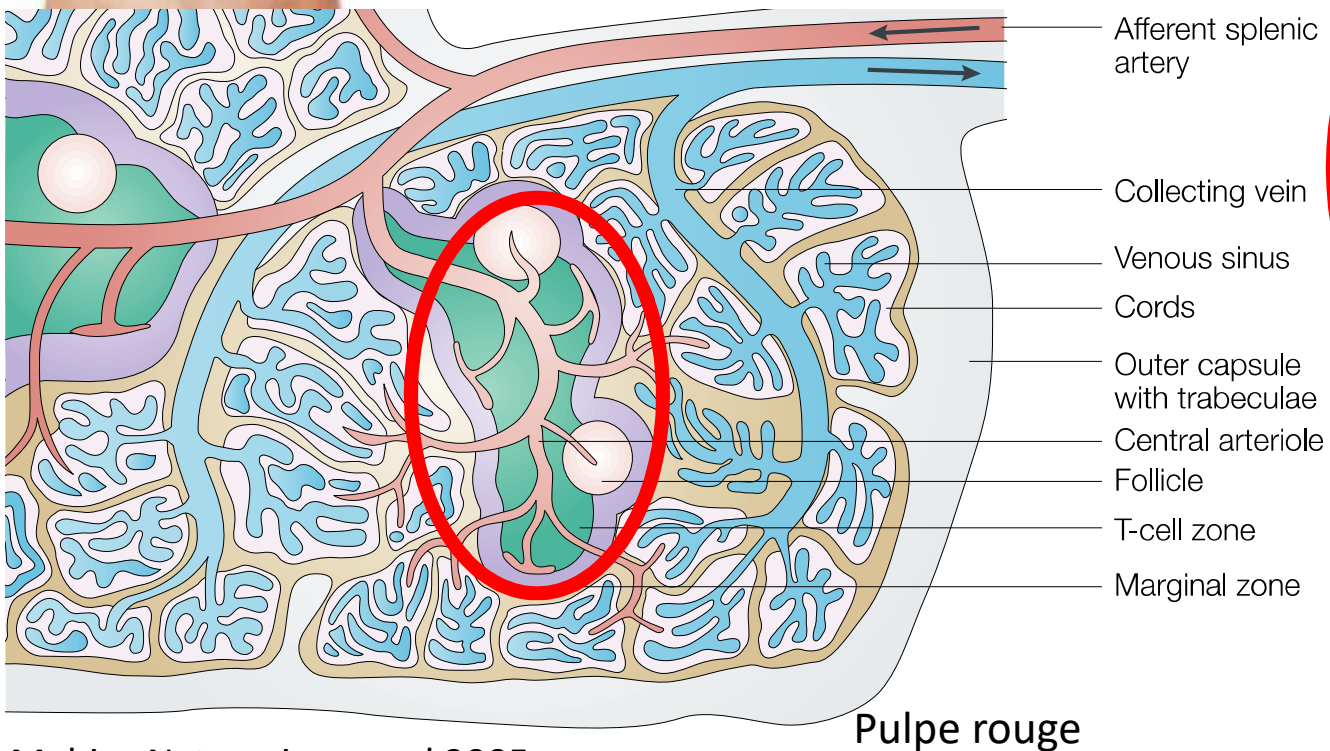
Maladies infectieuses et tropicales, CHU Poitiers

INSERM U1070, Poitiers, France

blandine.rammaert.paltrie@univ-poitiers.fr

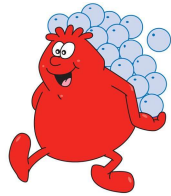


Anatomie de la rate

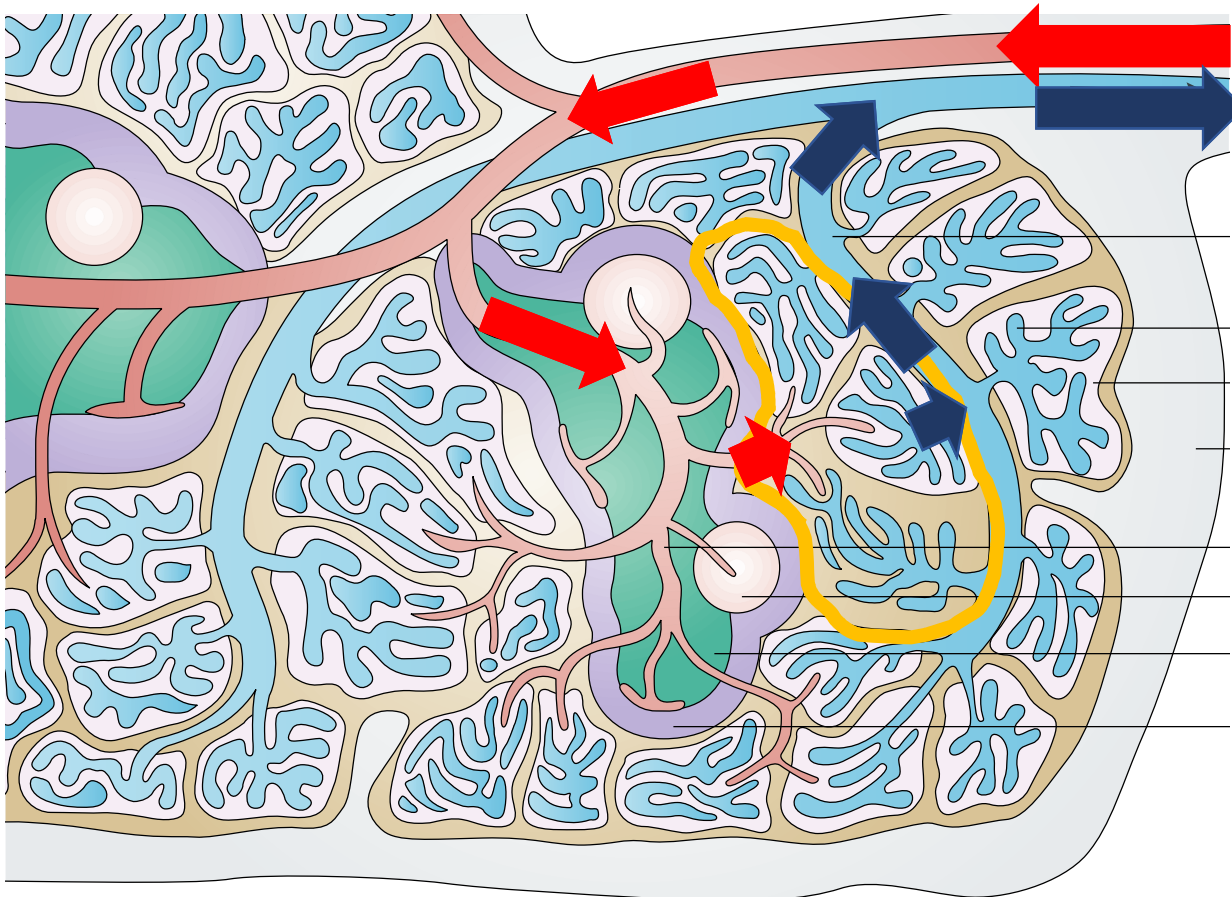


Pulpe blanche et zone marginale

Rôle de filtre



Pulpe rouge



Rétention et
élimination des
hématies parasitées

- Tamisage des hématies dans les cordons et sinus veineux
- Nombreux macrophages dans les cordons
 - ⇒ phagocytent les hématies déformées ou parasitées
 - ⇒ Recyclage du fer, séquestration par les macrophages

Inhibition de la
croissance
bactérienne

Rôle immunitaire

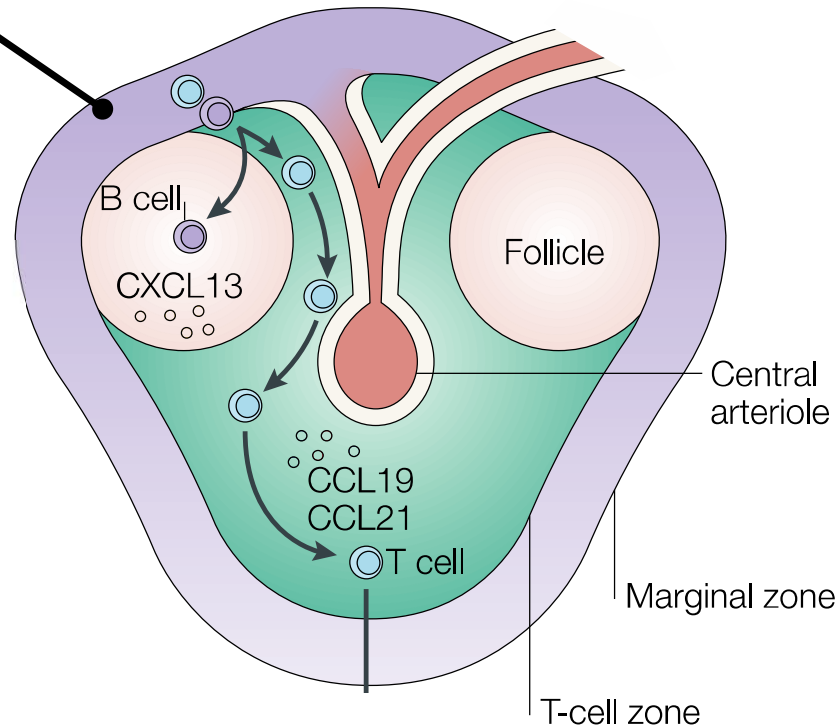


Zone marginale

TRANSIT



Immunité innée



Macrophages

Expression de molécules de surface (SIGN_1, SIGLEC) utiles pour :

- Clairance virale ($\text{INF}\alpha$ et β)
- Phagocytose des bactéries via la reconnaissance du LPS

LB de la zone marginale

Reconnaissance pathogènes circulants :

Différenciation en CPA

Différenciation en plasmocytes productrices d'IgM

LB mémoires

Cellules dendritiques

CPA, reconnaissance des parasites (*Leishmania*)

Reconnaissance
bactéries
encapsulées et
des parasites

Rôle immunitaire



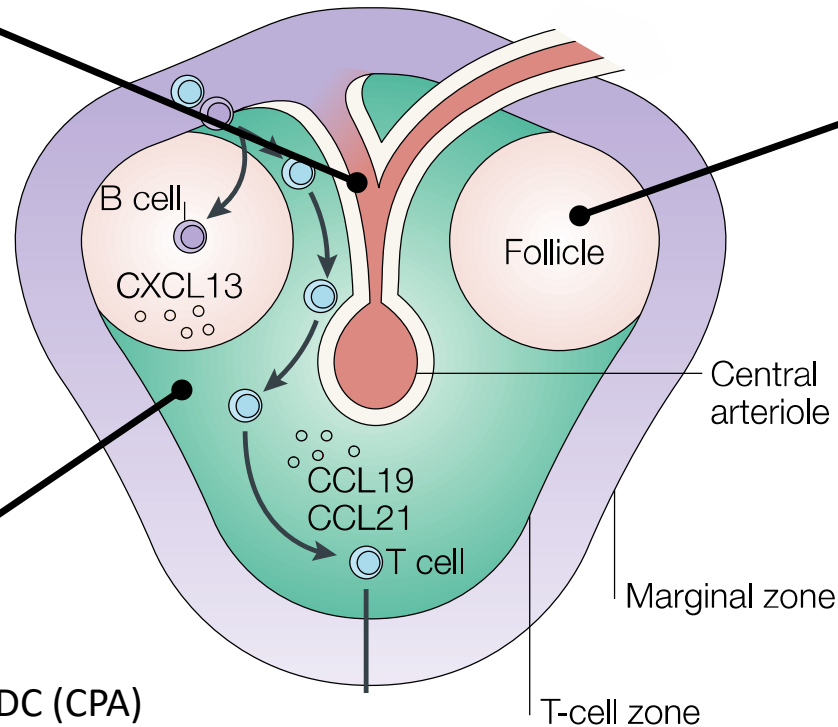
Pulpe blanche

Activation du complément

- Production de properdine par l'endothélium vasculaire (opsonisation)



LT interagissent avec LB et les DC (CPA)

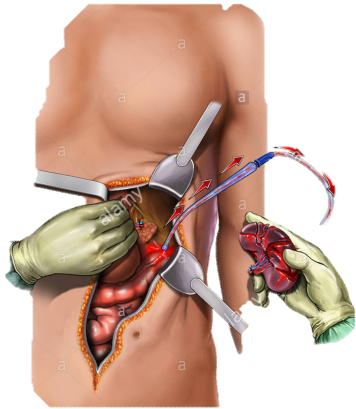


NURSERY

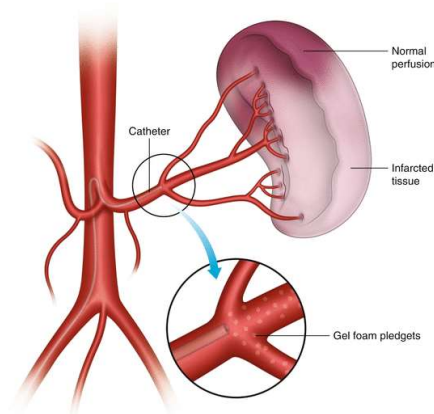
Immunité acquise

- LB spécifique de la zone folliculaire
- expansion clonale des LB
- Présentation antigénique dans les follicules et migration des plasmocytes vers la pulpe rouge

Asplénie et hyposplénie



Splénectomie



Embolisation artère splénique



Radiothérapie splénique

Drépanocytose
Maladie de
surcharge
Polyendocrinopathie
de type I...

Pathologies congénitales

En 2003 : 6000 à 9000/an
↓ En 2012-2016 : 4000/an

Hyposplénie :

- maladies inflammatoires du tube digestif, maladie cœliaque chez l'adulte, maladie de Whipple
- Allogreffe CSH notamment en cas de GVH chronique
- maladies auto immunes
- cirrhose éthylique, hépatopathies chroniques

Risques liés à l'asplénie

Facteurs de risque de complications étudiés sur une cohorte de vétérans américains splénectomisés (N=8149)

Infectieux

Pneumonie, RR=1.94; 95% CI 1.84-2.04
Méningite, RR=2.44; 95% CI 1.77-3.38
Sepsis, RR=3.38; 95% CI 3.12-3.67
Risque d'OPSI

Thrombo-embolique

TVP, RR=2.18; 95% CI 1.99-2.40
EP, RR=2.24; 95% CI 1.97-2.55

Cancer

RR=1.51; 95% CI 1.42-1.60

Définition : Overwhelming post splenectomy infection (OPSI)

- Prodromes non spécifiques très courts (<2 j): syndrome pseudo-grippal, pharyngite, nausées/vomissements, douleurs abdominales, céphalées. Souvent pas de point d'appel évident
- Aggravation rapide et brutale : choc septique avec CIVD, purpura fulminans
- Décès dans les 24-48h
- 50-70% mortalité

=> toute fièvre avec ou sans autre point d'appel doit être suspecté comme un OPSI chez un asplénique

Risque infectieux et asplénie

L'expérience australienne

- 1971-1983, N=1490 splénectomisés
 - 2,2% (33 patients) ont développé une infection sévère (pneumonie, méningite, sepsis)
 - 0,2% OPSI
 - Mortalité 0,4%

Cullingford, et al. Br J Surg 1990

- 2003-2014, N=3274 aspléniques/hypospléniques
 - 15% (492 patients) ont développé une infection nécessitant des ATB IV
 - 1,4% OPSI

Chong et al, infect epidemiol 2017

L'expérience suédoise

- Étude rétrospective suédoise, 1970-2009, 20 132 patients splénectomisés
- Hospitalisation pour sepsis comparé à la population générale
 - Tous les splénectomisés SIR: 5,7 (5,6-6,0) Edgren Ann Surg 2014
 - Post trauma SIR : 3,4 (3,0-3,8)
 - Cancers hématologiques : 18 (16-19)

Risque d'OPSI

- Risque d'OPSI augmenté (RR=12,6) par rapport à la population générale
 - incidence 0,42/100 personnes-années
 - mortalité 0,08/100 personnes-années

Cullingford et al. Br J Surg 1991

- incidence enfants >>adultes
 - 1/350 versus 1/500 patients-années pour les enfants et adultes respectivement
 - Mortalité 50%
- RR=6 si ATCD d'OPSI vs splénectomie sans ATCD d'OPSI

Styrt B et al. Am J Med 1990

Risque d'OPSI variable selon la cause de l'asplénie

nombre de cas/100 patients-années	Risque	N	Range
Risque faible			
PTI	2,03	2521	1-2,4
Traumatisme	2,07	6612	1,5-2,4
Risque intermédiaire			
Drépanocytose	3,15	4816	2,4-3,6
Maladie de Hodgkin	6,15	2507	4,1-11,6
Hypertension portale	6,72	610	4,1-8,6
Risque élevé			
Thalassémie	11,6	852	7,0-24,8
auto-immun/ lymphoprolifératif	31,3	16	

Pathogènes responsables d'infections chez l'asplénique et l'hyposplénique

Méningite
DHBN
bactériémies

Lion, Eur J epidemiol
1996

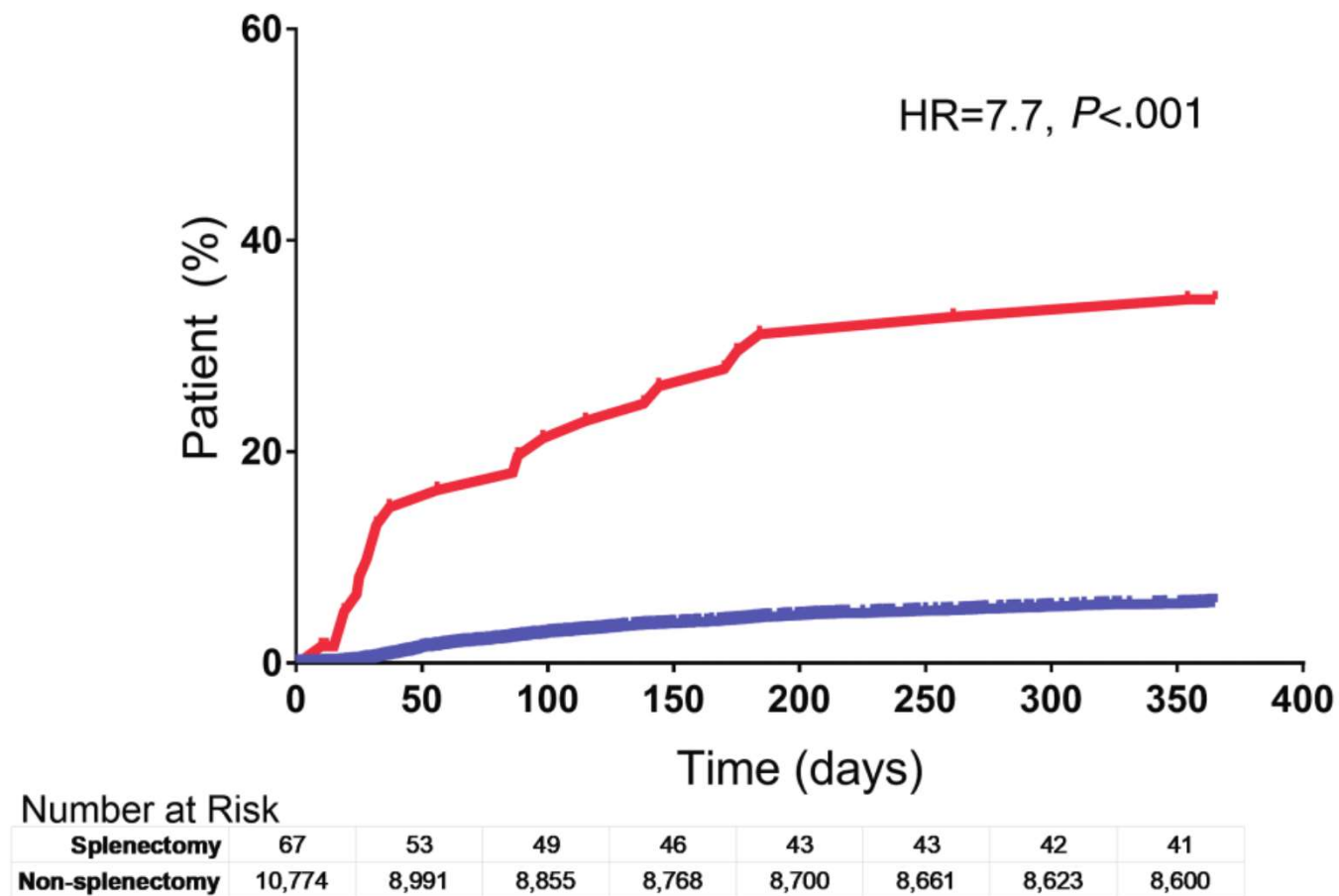
Babesiose (USA; sd
pseudogrippal,
anémie) plus
sévère chez
l'asplénique
RR=3.00 IC95 1.54-
5.84

Mareedu Am J trop
med hyg 2017

Classic	Clearly Implicated ^a	Possibly Involved
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> type b <i>Capnocytophaga canimorsus</i> <i>Capnocytophaga cynodegmi</i> <i>Babesia microti</i> <i>Plasmodium</i> species <i>Bordetella holmesii</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i>

O'Neal Chest 2016

Risque de paludisme chez le splénectomisé en Indonésie



Pathogènes responsables d'infections chez l'asplénique et l'hyposplénique

Méningite
DHBN
bactériémies

Chez les
drépanocytaires
porteurs de KTC

Classic	Clearly Implicated ^a	Possibly Involved
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> type b <i>Capnocytophaga canimorsus</i> <i>Capnocytophaga cynodegmi</i> <i>Babesia microti</i> <i>Plasmodium</i> species <i>Bordetella holmesii</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i>

Zarrouk et al, Medicine 2006

Risque augmenté de
bactériémie
Découverte récente de
capsule sur *Bordetella* spp.

Tartof CID 2014

O'Neal Chest 2016

Lion, Eur J epidemiol
1996

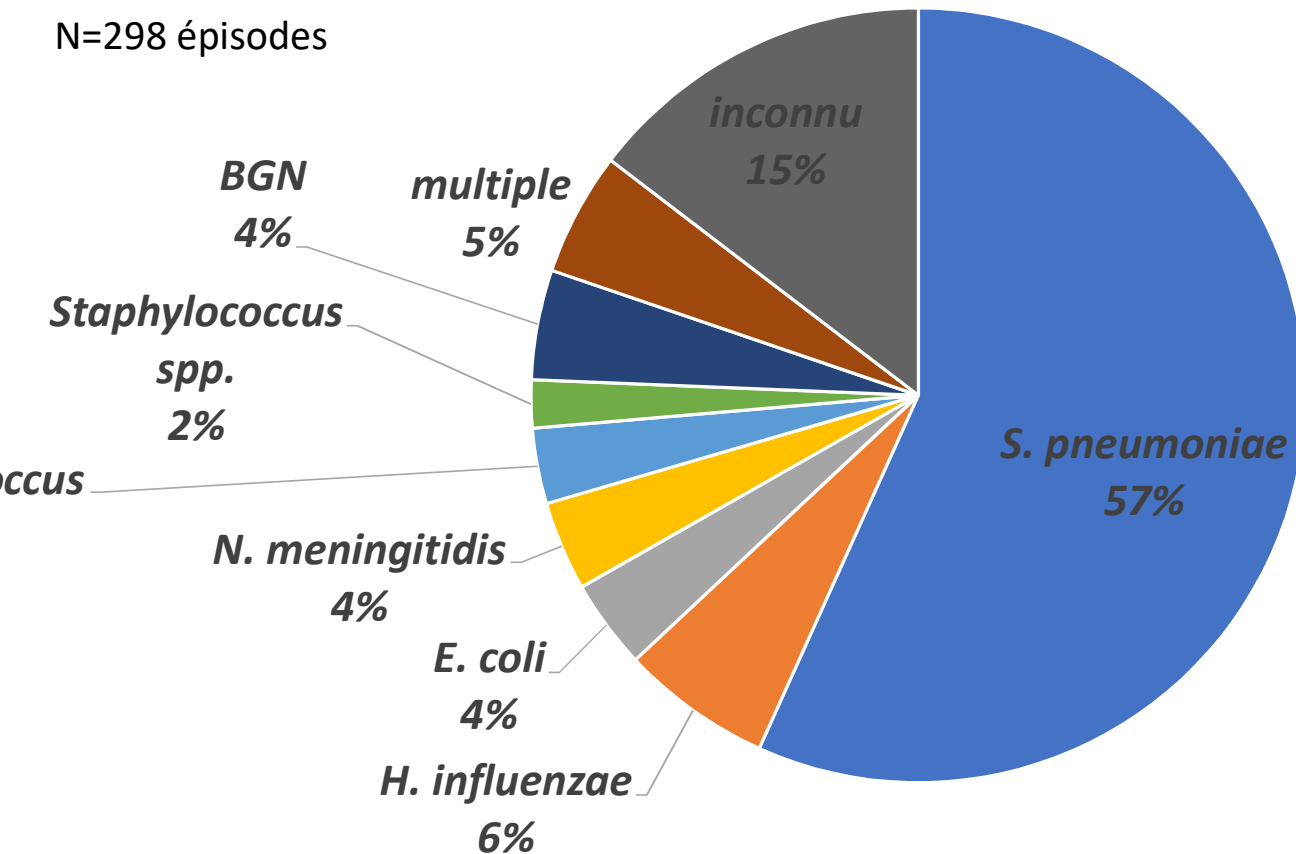
Babesiose (USA; sd
pseudogrippal,
anémie) plus
sévère chez
l'asplénique
RR=3.00 IC95 1.54-
5.84

Mareedu Am J trop
med hyg 2017

Epidémiologie des OPSI

Avant 1987

N=298 épisodes



Holdsworth RJ et al. Br J Surg. 1991

Et après 2003

N=47

S. pneumoniae 34%
H. influenzae 6%
E. coli 4%
Staph 4%
Strepto 4%
BGN 8%

Chong et al, infect epidemiol 2017

Effet de la vaccination ??

Risque d'OPSI persistant lié au pneumocoque

Characteristic	Asplenia (n = 52)	No Asplenia (n = 52)	P Value
Demographics and general risk factors			
Age ^a	55 (44–66)	61 (45–69)	.258
Male sex	29 (56)	29 (56)	1.000
Body mass index, kg/m ^{2a}	24 (22–27)	28 (23–34)	.004
Current smoking ^b	14 (27)	18 (35)	.524
Alcohol use ^c	6 (12)	11 (21)	.289
Comorbidity			
Charlson comorbidity index ^a	2 (0–4)	2 (0–3)	.510
History of malignancy	20 (38)	9 (17)	.016
Active neoplastic disease	6 (12)	3 (6)	.488
Immunosuppressive therapy ^d	5 (10)	2 (4)	.437
Antineoplastic chemotherapy ^e	4 (8)	1 (2)	.363
Previous hospitalization due to infection ^f	17 (33)	14 (27)	.669
Vaccination status			
Pneumococcal vaccine			
Any time ^g	22 (42)	4 (8)	<.001
Past 5 y	11 (21)	4 (8)	.045
Meningococcal vaccine (any time) ^h	3 (6)	0 (0)	.243
<i>Haemophilus influenzae</i> type B vaccine (any time)	6 (12)	0 (0)	<.001
Influenza vaccine (previous season)	6 (12)	12 (23)	.194
Unknown	5 (10)	5 (10)	1.000
Antibiotic prophylaxis	3 (6)	4 (8)	1.000

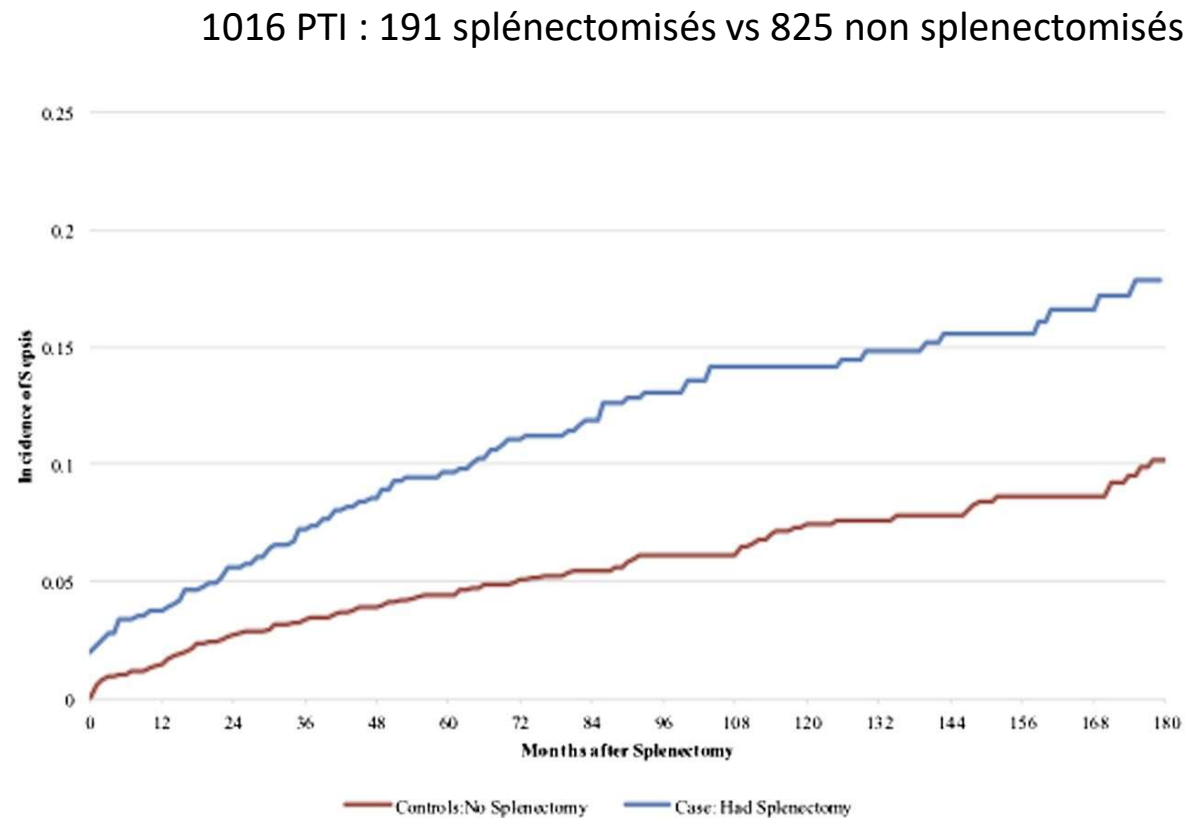
Patients allemands hospitalisés en USI

Intervalle median splénectomie =6 ans (1 mois-50 ans)

Characteristic	All Infections		
	Asplenia (n = 52)	No Asplenia (n = 52)	P Value
Gram-positive pathogen	26 (50)	18 (35)	.157
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	22 (42)	6 (12)	<.001
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (2)	7 (14)	.060
<i>Streptococcus pyogenes</i>	. . .	3 (6)	.243
Other <i>Streptococcus</i> species	2 (4)	. . .	.495
Other gram-positive pathogens	1 (2)	2 (4)	1.000
Gram-negative pathogen	6 (12)	10 (19)	.157
<i>Escherichia coli</i>	3 (6)	7 (14)	.319
<i>Klebsiella species</i>	2 (4)	1 (2)	1.000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (2)	1 (2)	1.000
Other gram-negative pathogens	. . .	1 (2)	1.000
Polymicrobial ^a	6 (12)	2 (4)	.269
Virus	. . .	3 (6)	.286
No pathogen identified	14 (27)	19 (37)	.400

Persistance du risque infectieux tout au long de la vie

- Risque infectieux > dans les 2-3 ans qui suivent la splénectomie
 - 50% des infections avant la fin de la première année
 - persistance à distance



Ellison et al. Surg Clin North Am 1983;
Chong et al, infect epidemiol 2017

Boyle et al, Blood 2013

Prévention du risque infectieux chez l'asplénique

Education

Antibioprophylaxie

Vaccination

Education

- Information du patient, de la famille, médecins et des soignants
- Traitement précoce des infections
- Connaître son statut vaccinal
- Inscription carnet de santé
 - Date et motif de la splénectomie
 - Pathologies sous-jacentes et traitements associés
 - Date des vaccinations
 - Antibioprophylaxie appliquée
- consultation des voyageurs

Carte de soins et d'urgence

Emergency and Healthcare Card

Patient Splénectomisé

Splenectomized Patient



Nom :

Prénom :

Né(e) le :

Splénectomie

Date de l'intervention :

..... / /



Antibiotiques à administrer dans l'heure si fièvre

VACCINATIONS



Aucun vaccin n'est contre-indiqué.

Pneumocoque

13-valent suivi 2 mois après du 23-valent.

Haemophilus influenzae b

1 injection, protection à vie

Méningocoque

ACYW : 2 injections à 6 mois d'intervalle.

A renouveler à 5 ans

B : 2 injections à 1 mois d'intervalle

Grippe

1 injection tous les ans

PROPHYLAXIE

Antibiotique type oracilline prescrit au minimum pendant 2 ans

RECOMMANDATIONS

Risque d'infections plus rapidement sévères

- **Consulter un médecin en urgence** devant toute fièvre élevée (>38,5°C)
- Respecter la prise de l'**antibioprophylaxie**
- Connaître les **situations à risque** infectieux (morsures, voyages)
- Avoir un **suivi vaccinal strict durant toute sa vie**

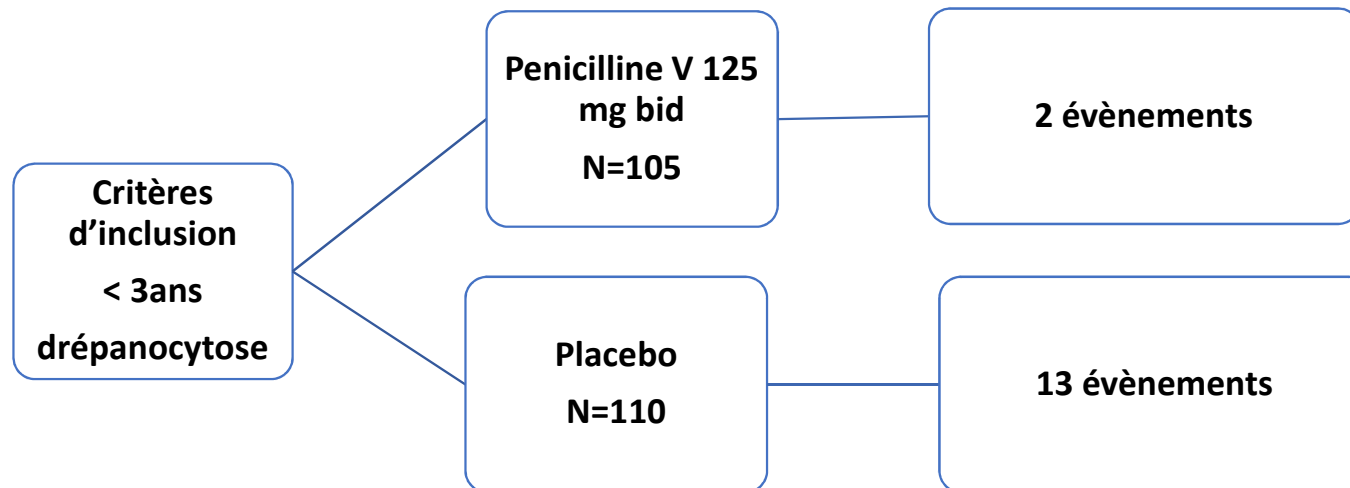


Il est recommandé de conserver cette carte sur vous

Antibioprophylaxie

Etude multicentrique,
double-aveugle
Randomisée versus
placebo

Critère de jugement principal : documentation d'une bactériémie à *S. pneumoniae*
Durée médiane de suivi au cours de l'étude de 15 mois (interruption de l'étude)



↓ de 84% du risque
de bactériémie à
pneumo à 15 mois
 $p=0,0025$

Antibioprophylaxie

- Efficacité vaccin incomplète : 23-v protège contre 80% des IIP
- Minimum 2 ans post splénectomie : quid des patients avec immunodépression prolongée (chimiothérapie, IS) ? Des patients sans antécédents embolisés de rate ?
- Bonne tolérance, spectre étroit de la pénicilline V
- Problème d'observance : 60% inobservance
- Traitement de réserve par amoxicilline ?

Penicilline V (oracilline®) (spectre étroit)

1 MU x 2/j (ou une prise pour l'observance)

Macrolide en cas d'allergie ? Roxithromycine 150mg x2/j

Vaccination

Vaccination au moins 2 semaines avant la splénectomie programmée ou >2 semaines après

Vaccins indiqués

- Calendrier vaccinal
- Pneumocoque 13-v
puis 23-v $\geq$ 2 mois après,
revaccination ? Étude SPLENEVAC2
- Grippe
- Méningocoque B 2 inj à 1 mois
- Méningocoque ACYW 2 inj à 6
mois, à renouveler à 5 ans
- *Haemophilus influenza* b 1 inj

Vaccins contre-indiqués

- aucun

Au total

- Épidémiologie dominée par le pneumocoque
- Risque tout au long de la vie
- Mortalité liée à l'OPSI
- Importance de la vaccination
- Attention aux aspléniques voyageurs : palu+++

Questions en suspend

- Modification du risque infectieux avec la vaccination ?
- Modification du risque infectieux en fonction des comorbidités/traitements associés à l'asplénie/hyposplénie ?
- Modification du risque infectieux en fonction de la cause de l'asplénie (embolisation de rate vs radiothérapie vs splénectomie)
- Incidence des complications infectieuses et non infectieuses en France
- Suivi individuel de la fonction résiduelle splénique



SPLEEN

**Début des inclusions en
janvier 2020**

Autorisation CPP 2019-A02432-55

**Evaluation des facteurs de risques d'apparition
de complications au sein d'une cohorte
nationale de patients aspléniques**

Promoteur : CHU Poitiers

Coordonnateur : Blandine Rammaert

Collaborateurs : Pierre Buffet, Sophie Candon, Edouard Tuaillon

Investigateurs : Fanny Vuotto, Alain Makinson, Manuel Etienne,
Sophie Nguyen, Nicolas Etthahar, Nathalie Viget, Agnès Riché

Contact : blandine.rammaert.paltrie@univ-poitiers.fr

Objectifs

- **Déterminer les facteurs de risque d'apparition de complications chez des patients aspléniques suivis pendant 10 ans**
- Evaluer les facteurs de risque spécifiques des sous-populations suivantes : splénectomisés, patient ayant eu une radiothérapie de rate, patients ayant eu une embolisation d'artère splénique
- Développer de nouveaux outils d'évaluation et de suivi de la fonction résiduelle splénique

Etude de cohorte, observationnelle, longitudinale, multicentrique, nationale
6000 patients, suivi de 10 ans
Première extraction à 3 ans

Critères

inclusion

- Patient majeur
- asplénie due à une splénectomie, une occlusion artérielle splénique, ou une radiothérapie
- bénéficiant d'un régime de Sécurité Sociale ou en bénéficiant par l'intermédiaire d'une tierce-personne
- ne s'opposant pas à participer à l'étude

Non inclusion

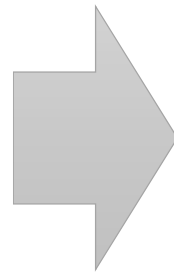
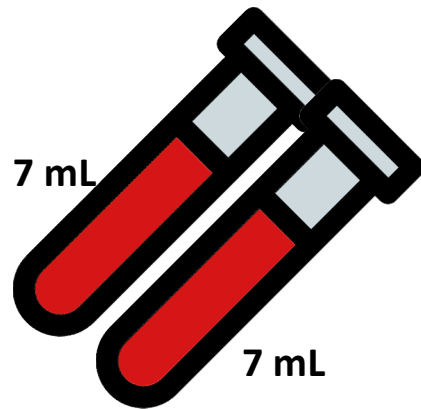
- Asplénie congénitale
- Drépanocytose
- bénéficiant d'une protection renforcée
- Femmes enceintes ou allaitantes.

Suivi des patients

	Inclusion	Suivi annuel / 10 ans
Information patient	X	
Recueil de la non opposition	X	
Données démographiques	X	
Antécédents médicaux et anamnèse de l'asplénie	X	
Données cliniques	X	X
Traitements : immunosuppresseurs, vaccination, chimioprophylaxie	X	X
Facteurs de risques : complications post-opération, choc septique, infections, cancers, TVP, décès....	X	X
Prélèvement sanguin durant le soin (NFS, dosage pondéral des Ig)	X	X
Pour la recherche : Immunophénotypage lymphocytaire, marqueurs fonctionnalité des globules rouges (3 tubes)	X	X

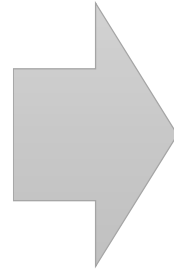
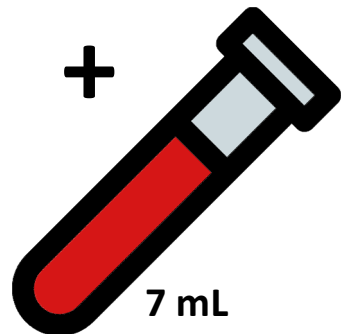
Circuit des prélèvements recherche

Tous les patients



CRB
Institut du globule rouge
Paris
Pr P. Buffet

Patients suivis au
CHU de Rouen et
au CHU de
Montpellier



CRB
CHU Rouen
Pr S. Candon

ou

CRB
CHU Montpellier
Dr E. Tuillon



Bienvenue aux centres motivés

Contact : blandine.rammaert.paltrie@univ-poitiers.fr