Asplénie & hyposplénie

physiopathologie, épidémiologie, étiologies

Pr François Dubos

Univ Lille, CHU Lille,
Urgences pédiatriques & maladies infectieuses
EA2694, santé publique : épidémiologie & qualité des soins

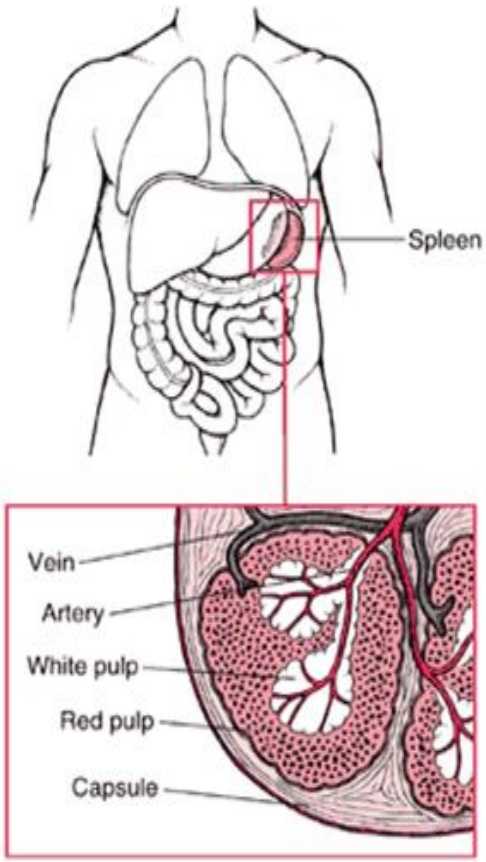
FACULTE DE MEDECINE UNIVERSITE DE LILLE 2 WAREMBOURG

Université de Lille 2 DROIT ET SANTÉ

Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille

La rate

- La rate est un organe lymphoïde secondaire (contenant 1/4 du tissu lymphoïde total du corps) et a **2 rôles principaux :**
  - La défense immunitaire
  - Filtre des cellules sanguines dégradées
- La rate est le lieu principal de **capture des antigènes** injectés dans la circulation sanguine
- Elle comporte **trois zones anatomiques** impliquées dans la lutte contre les agents pathogènes : la pulpe rouge, la pulpe blanche et la zone marginale.



C. Dahyot-Fizelier, B. Debaene, O. Mimoz Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation 32 (2013) 251–256

La rate

- La pulpe rouge très vascularisée contient les macrophages
  - destruction des hématies sénescentes
  - destruction des micro organismes circulants

- La zone marginale contient les lymphocytes B mémoire produisant les anticorps anti-polysaccharides capsulaires bactériens
  - phagocytose des bactéries encapsulées (pneumocoque, Haemophilus influenzae, méningocoque)

- La pulpe blanche lieu de production des anticorps spécifiques suite à l'interaction entre les lymphocytes B mémoire de la zone marginale ou les cellules dendritiques et les lymphocytes T ou B.

C. Dahyot-Fizelier, B. Debaene, O. Mimoz Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation 32 (2013) 251–256

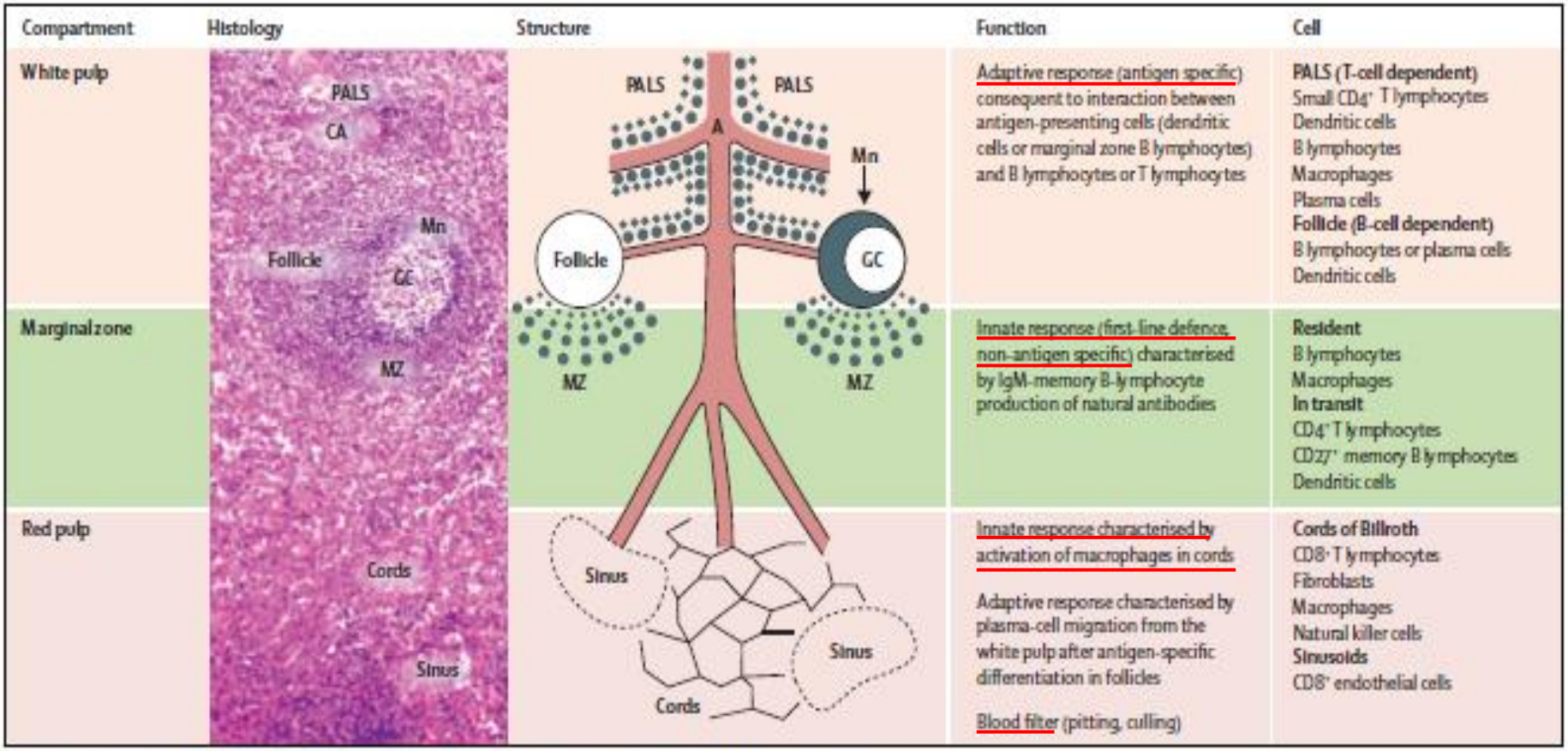


Figure 1: Structure, function, and cell populations of the three functional compartments of the spleen

The histology panel shows a haematoxylin and eosin-stained section of normal spleen. CA=central arteriola. GC=germinal centre. Mn=mantle zone. MZ=marginal zone. PALS=periarteriolar lymphoid sheath. The structure panel provides a schematic representation of the spleen. The function panel lists a concise description of the roles of each compartment of the spleen. The last panel provides a description of the different cells within each compartment.

Antonio Di Sabatino, Rita Carsetti, Gino Roberto Corazza **Post-splenectomy and hyposplenic states** ***Lancet 2011; 378: 86–97***

La rate

- **Indispensable à la maturation et au maintien en circulation des Lc B mémoire** (éléments de l'immunité humorale)

- **Les Lc B mémoires sont cruciaux pour l'immunité contre les micro-organismes encapsulés,** l'immunité cellulaire (médiée par les lymphocytes T et le complément) étant moins efficace contre ce type de micro-organismes.

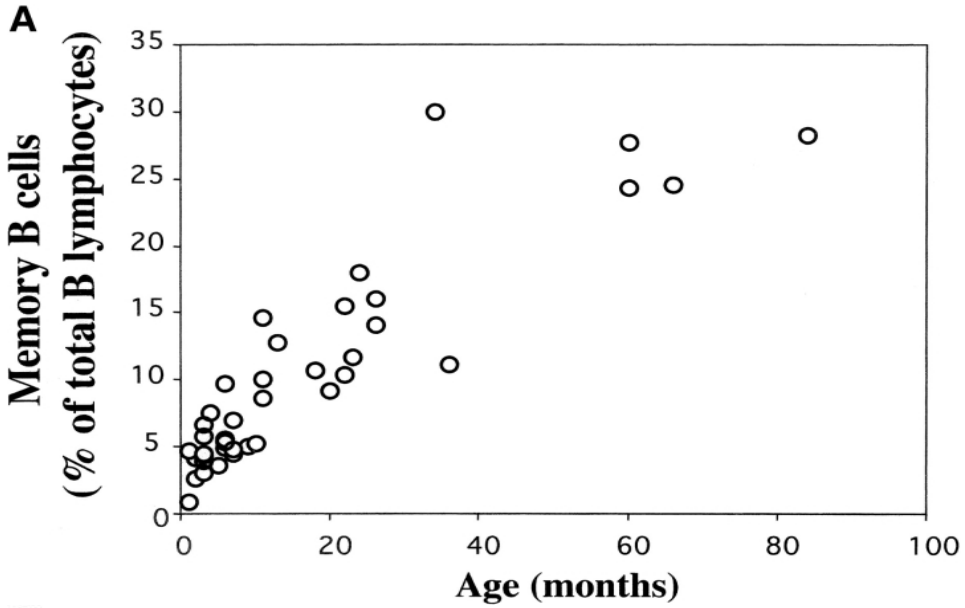
- **Site important de production de opsonines** :
  - comme tuftsine (tétrapeptide favorisant la phagocytose en se fixant sur les PNN, les monocytes-macrophages, les cellules NK)
  - Ou la properdine (rôle déterminant dans la ***voie alterne du complément***, en l'absence d'immunoglobuline). Les micro-organismes opsonisés sont facilement reconnaissables et détruits par les macrophages.

- La rate est le principal site de stockage de circulation des plaquettes

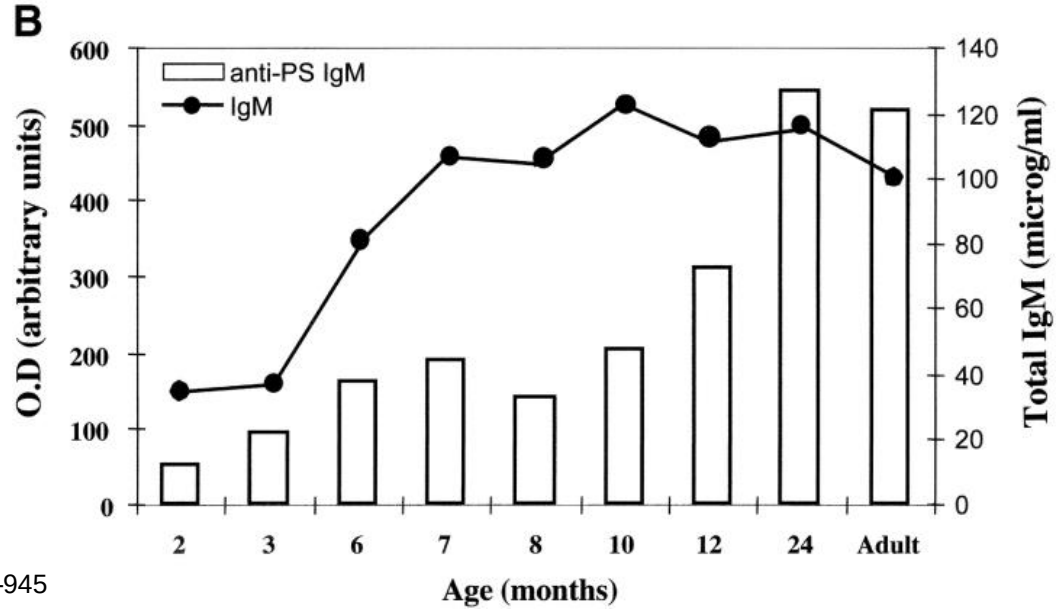
Kirkineska L, **Perifanis V, Vasiliadis T.** Functional hyposplenism HIPPOKRATIA 2014, 18, 1: 7-11

Maturation fonctionnelle de la rate

Fréquence des Lc B mémoire chez des enfants de 0 à 7 ans

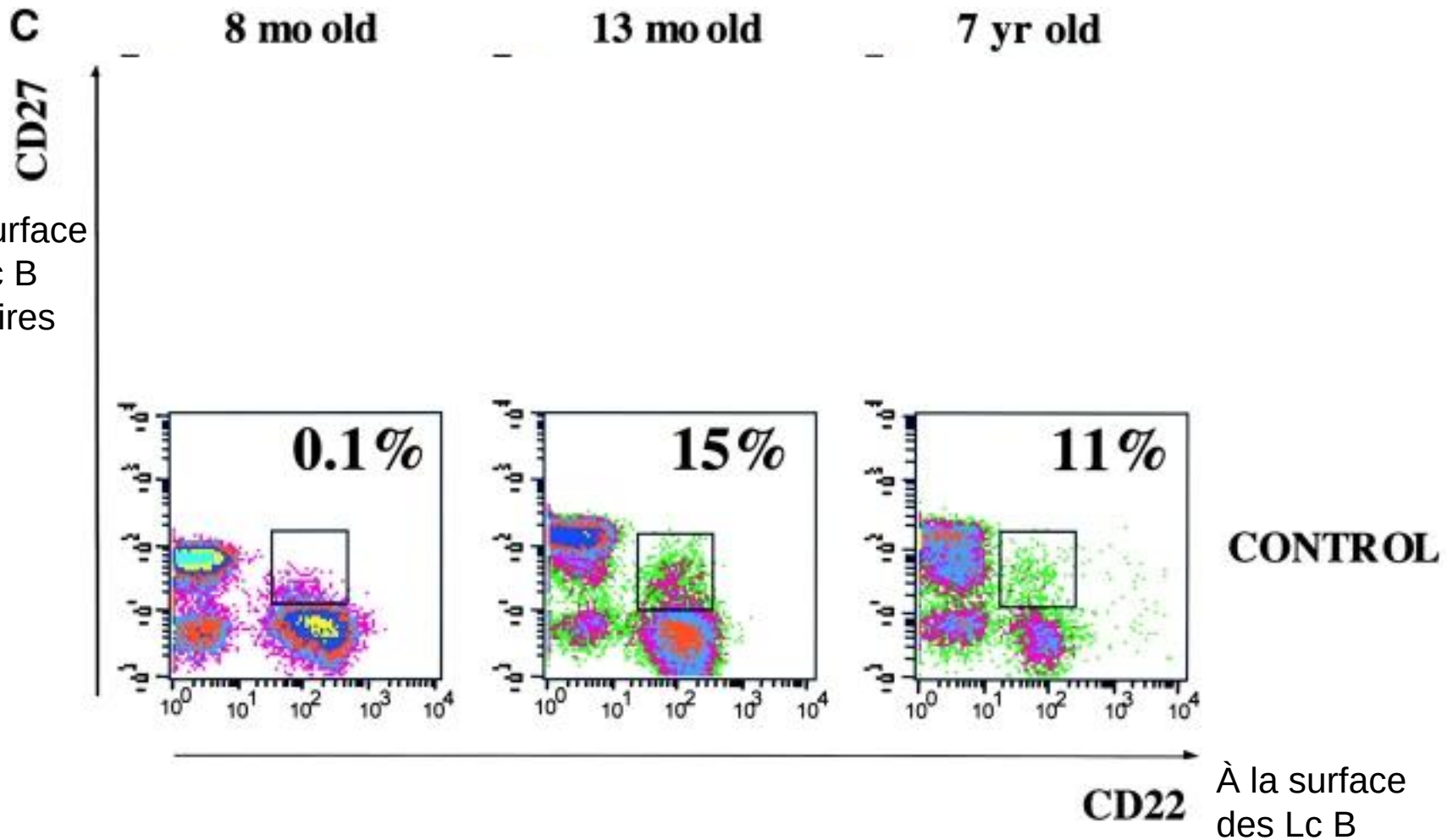


Evolution du taux d'IgM et du taux d'IgM spécifique du polysaccharide du pneumo 22 chez 8 nourrissons



Kruetzmann S et al. J Exp Med 2003 Apr 7; 197(7): 939–945

Maturation fonctionnelle et asplénie

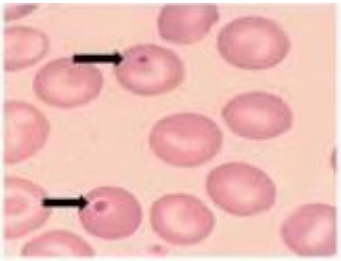


À la surface des Lc B mémoires

À la surface des Lc B matures

Kruetzmann S et al. J Exp Med 2003 Apr 7; 197(7): 939–945

Le diagnostic d'hyposplénisme



Corps de Howell-Jolly

- Grande variété des causes d'hyposplénisme => difficile d'y penser toujours à l'interrogatoire
- Lecture du frottis sanguin : présence de **corps de Howell Jolly avec quantification** : fragments d'ADN correspondant à un reliquat du noyau érythroblastique, normalement éliminés par la rate
  - Déterminer le pourcentage d'érythrocytes dénoyautés : méthode bien évalué et semble une bonne enquête de première ligne (>4%? >15%?)
- **Evaluation immunologique :** inversion du ratio LcT CD4/CD8
- **Imagerie fonctionnelle**
  - Scintigraphie des érythrocytes autologues modifiée par la chaleur, au ^{99m}Tc
  - +/- associé à une tomographie par émission de photons (SPECT) +/- gamma camera

  = la meilleure approche, car toutes les facettes de la fonction splénique sont évalués (fonction et anatomie).

H. Coignard-Beihler et al. Infections chez le splenectomisé. Rev Prat 2008 :58:2209-14
Kirkineska L1 **Perifanis V, Vasiliadis T** Functional hyposplenism HIPPOKRATIA 2014, 18, 1: 7-11
Ernest Kuchar and al British Journal of Haematology, 2015, 171, 683–694
APNA de Porto et al. Assessment of splenic function. EJCMID 2010

Epidémiologie des asplénies aux USA

CLINICAL PRACTICE

Caren G. Solomon, M.D., M.P.H., *Editor*

Care of the Asplenic Patient

Lorry G. Rubin, M.D., and William Schaffner, M.D.

- **Nb d'aspléniques estimé à 1 million de personnes (0,3%)**
- **7-10% sur drépanocytose :** 70 000-100 000 cas[1]
- **Splénectomies chirurgicales[2] :** 25 000/ an

1-Sickle Cell Association of America. Research and screening (http://www.sicklecelldisease.org/index.cfm?page=research-screening).
2- National Hospital Discharge Survey. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention

Epidémiologie des asplénies en France

- **~0,5 % de la population générale**
- **Asplénie congénitale :** incidence non connue
- **Splénectomisés :**

  Prévalence : **250 000**

  Incidence : 6000 à 9000/an (50% adultes)
- **Autres asplénies :**

  Principales : Drépanocytoses (5000), Hypertension portale, hémopathie (Hodgkin), irradiation, causes vasculaires, maladies systémiques

HSCP. Vaccination des patients aspléniques ou hypospléniques. P117

Les étiologies d'hyposplénisme

Panel: Diseases associated with hyposplenism or splenic atrophy

Congenital forms
- Normal and premature neonates
- Isolated congenital hyposplenia
- Ivemark's syndrome
- Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) syndrome
- Hypoparathyroidism syndrome
- Stormorken's syndrome

Gastrointestinal disorders
- Coeliac disease
- Inflammatory bowel diseases
- Whipple's disease
- Dermatitis herpetiformis
- Intestinal lymphangiectasia
- Idiopathic chronic ulcerative enteritis

Hepatic disorders
- Active chronic hepatitis
- Primary biliary cirrhosis
- Hepatic cirrhosis and portal hypertension
- Alcoholism and alcoholic hepatopathy

Oncohaematological disorders
- Haemoglobin S diseases
- Bone marrow transplantation
- Chronic graft-versus-host disease
- Acute leukaemia
- Chronic myeloproliferative disorders

Autoimmune disorders
- Systemic lupus erythematosus
- Rheumatoid arthritis
- Glomerulonephritis
- Wegener's granulomatosis
- Goodpasture's syndrome
- Sjögren's syndrome
- Nodous polyarteritis
- Thyroiditis
- Sarcoidosis

Infectious diseases
- HIV/AIDS
- Pneumococcal meningitis
- Malaria

Iatrogenic forms
- Exposure to methyldopa
- High-dose steroids
- Total parenteral nutrition
- Splenic irradiation

Alteration in splenic circulation
- Thrombosis of splenic artery
- Thrombosis of splenic vein
- Thrombosis of coeliac artery

Miscellaneous
- Amyloidosis

Antonio Di Sabatino, Rita Carsetti, Gino Roberto Corazza **Post-splenectomy and hyposplenic states** ***Lancet 2011; 378: 86–97***

Les étiologies des asplénies de l'adulte

- **Chirurgicales** : hémostase 36%, curative 47% ou diagnostic 17%[1]

- **Fonctionnelles** :
  - **Hémoglobinopathies** : drépanocytose (la plus fréquente: 400 naissances en France), thalassémie, hémophilie, greffe de moelle osseuse, leucémies aiguës, lymphome non–hodgkinien
  - **pathologies hépatiques** (maladie alcoolique du foie, hépatite chronique active, cirrhose, hypertension portale, cirrhose biliaire primitive)
  - **pathologies gastro-intestinales** (maladie cœliaque, maladie de Crohn, colite ulcéreuse, maladie de Whipple),
  - **pathologies auto-immunes** (Lupus, polyarthrite, maladie de Basedow, thyroïdite de Hashimoto, vascularites, syndrome anti-phospholipidique, LED.
  - **pathologies hématologiques** (leucémies, lymphomes),
  - **pathologie vasculaires** (thromboses artères ou veines),
  - **maladies infectieuses** (VIH, paludisme, leishmaniose viscérale)

Kirkineska L **Perifanis V, Vasiliadis T** Functional hyposplenism HIPPOKRATIA 2014, 18, 1: 7-11
H.Coignard-beihler et al. Infections chez le splenectomisé. Rev Prat 2008 :58:2209-14
C. Dahyot-Fizelier et al. / Annales Francaises d'Anesthésie et de Réanimation 32 (2013) 251–256

Causes d'asplénie chez l'enfant

- **Asplénie chirurgicale**
  - 50 % des indications posées sur une pathologie sous-jacente (hématologique, tumorale ou hypersplénisme),
  - 10-30 % splénectomies d'hémostase (iatrogène ou traumatique)

- **Asplénie congénitale = fonctionnelles**
  - Isolées ou polymalformatives (Syndrome d'Ivemark)
  - Hématologiques (drépanocytose, thalassémie au 1er plan)
  - Auto-immunes
  - Maladies gastro-intestinales chroniques
  - Maladies hépatiques
  - Maladies vasculaires
  - Divers

HSCP Vaccination des patients aspléniques ou hypospléniques P117
Cofré F & Cofré J. Rev Chilena Infectol. 2014 Feb;31(1):66-72

Box 2. Causes of functional hyposplenism in the pediatric population

Hematologic
Hemoglobinopathies (Hb SS, Hb SC, Hb S/ Beta thal, Hb SE)
Histiocytosis
Fanconi's anemia

Autoimmune
Vasculitis (splenic infarction)
Systemic lupus erythematosus
Rheumatoid arthritis
Grave's disease
Sjögren's syndrome
Polyarteritis nodosa

Chronic gastrointestinal disorders
Celiac disease
Ulcerative colitis
Intestinal lymphangiectasia
Whipple's disease

Liver disease
Chronic active hepatitis
Cirrhosis

Infiltrative
Storage disease (Gaucher's, Niemann-Pick)
Amyloidosis with splenic involvement
Sarcoidosis with splenic involvement

Vascular
Splenic artery occlusion
Splenic vein thrombosis
Celiac artery thrombosis

Miscellaneous
HIV
Chronic graft-versus-host disease after allergenic bone marrow transplant
High-dose corticosteroid therapy
Total parenteral nutrition
Splenic irradiation

Victoria E. Price, Victor S. Blanchette, E. Lee Ford-Jones. Infect Dis Clin N Am 21 (2007) 697–710

Prévalence de l'hypospléniſme

	Diagnostic method	Prevalence of hyposplenism (%)	Degree of hyposplenism	Evidence of OPSI	Additional information
Sickle-cell anaemia[38-45]	Pitted erythrocyte count	100	Severe	+ + +	Hyposplenism worsens with decreasing concentrations of haemoglobin F
Bone marrow transplantation or GVHD[46-49]	HJB detection; pitted erythrocyte count	40; 15	Moderate to severe	+ + +	Hyposplenism is more frequent in patients with extensive GVHD; need for antibiotic prophylaxis
Coeliac disease[25,50-55]	Pitted erythrocyte count	33–76	Moderate to severe	+ + +	Hyposplenism reversible after gluten-free diet; decreased concentrations of IgM memory B cells; poor prognosis in patients with splenic atrophy
HIV/AIDS[56-60]	Pitted erythrocyte count	36	Moderate to severe	+ + +	Decreased concentrations of IgM memory B cells
Alcoholic liver disease[61]	Pitted erythrocyte count	37–100	Moderate to severe	+ + +	Abstinence improves splenic function
Inflammatory bowel disease[26,62]	Pitted erythrocyte count	35–45 (UC); 9–37 (CD)	Mild to moderate (UC>CD)	+ +	Decreased concentrations of IgM memory B cells; poor prognosis in patients with splenic atrophy
Whipple's disease[63]	Pitted erythrocyte count	47	Mild	–	Thrombocytosis; thrombotic events
Primary amyloidosis[64]	HJB detection	28	Moderate	+ +	Poor prognosis in hyposplenic patients
Systemic lupus erythematosus[65]	HJB detection; pitted erythrocyte count	7; 5	Mild to moderate	+ +	Hyposplenism unrelated to disease activity

–=no evidence. +=weak evidence. ++=moderate evidence. +++=strong evidence. OPSI=overwhelming post-splenectomy infections. GVHD=graft-versus-host disease. HJB=Howell-Jolly bodies. UC=ulcerative colitis. CD=Crohn's disease.

Table 2: **Clinical features of the most common hyposplenism-associated disorders**

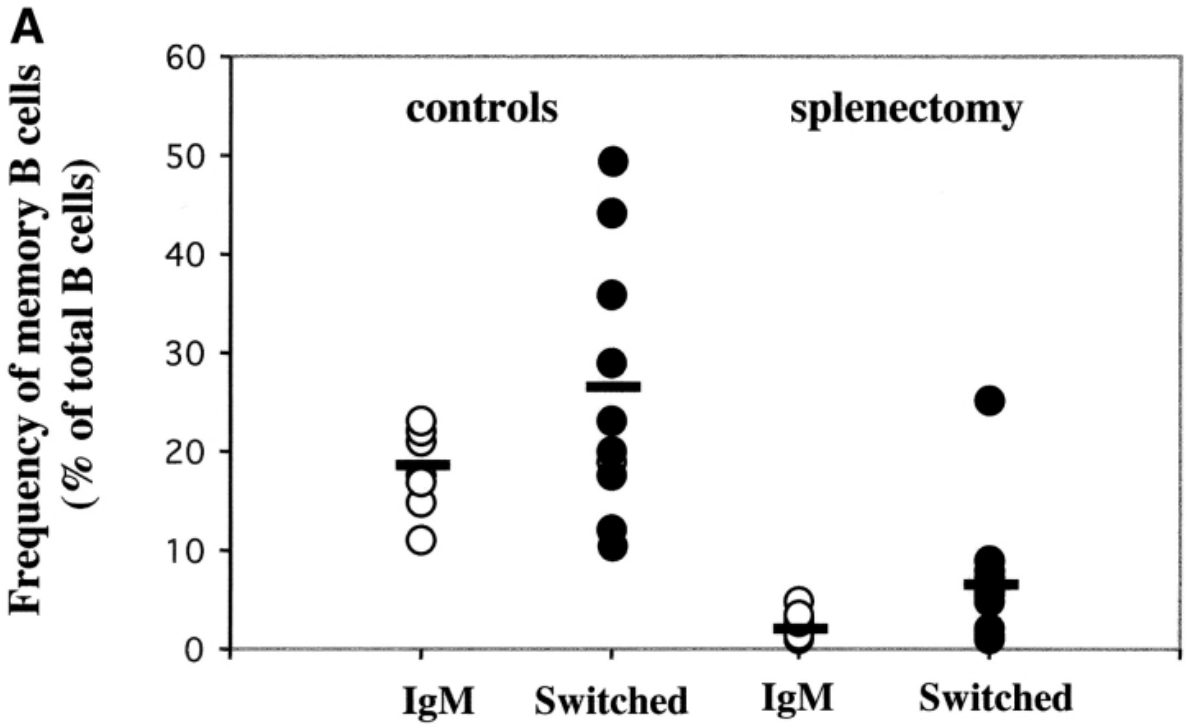
Antonio Di Sabatino, Rita Carsetti, Gino Roberto Corazza **Post-splenectomy and hyposplenic states** ***Lancet 2011; 378: 86–97***

Conséquences immunologiques de l'asplénie
= IMMUNOSUPPRESSION

- **Défaut de l'immunité innée**
  - Par défaut d'opsonisation
  - Par défaut d'activation du complément
  - Par diminution de la capacité de bactéricidie
    - Des macrophages péritonéaux[1]
    - Des macrophages alvéolaires[2]
- **Défaut de l'immunité adaptative**
  - Par atteinte quantitative et qualitative des cellules B mémoires[3]
- **Défaut global de l'immunité**
  - Par modification de la réponse inflammatoire bactérienne[4]

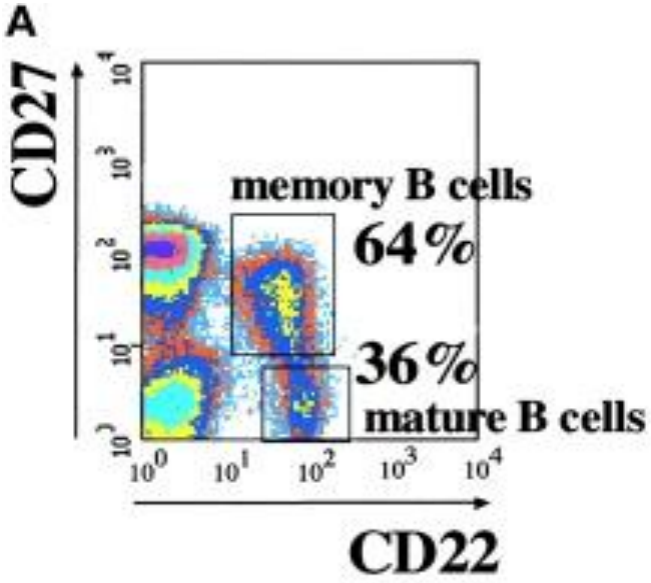
1/ McCarthy et al J Immunol 1995 :155; 387-96
2/ Lau and al J Surg Res 1893:34:568-71
3/ Kruetzmann and al J Exp Med 2003 :197 :939 -45
4/Kang et al Cytokine 2004;28 ;101-8

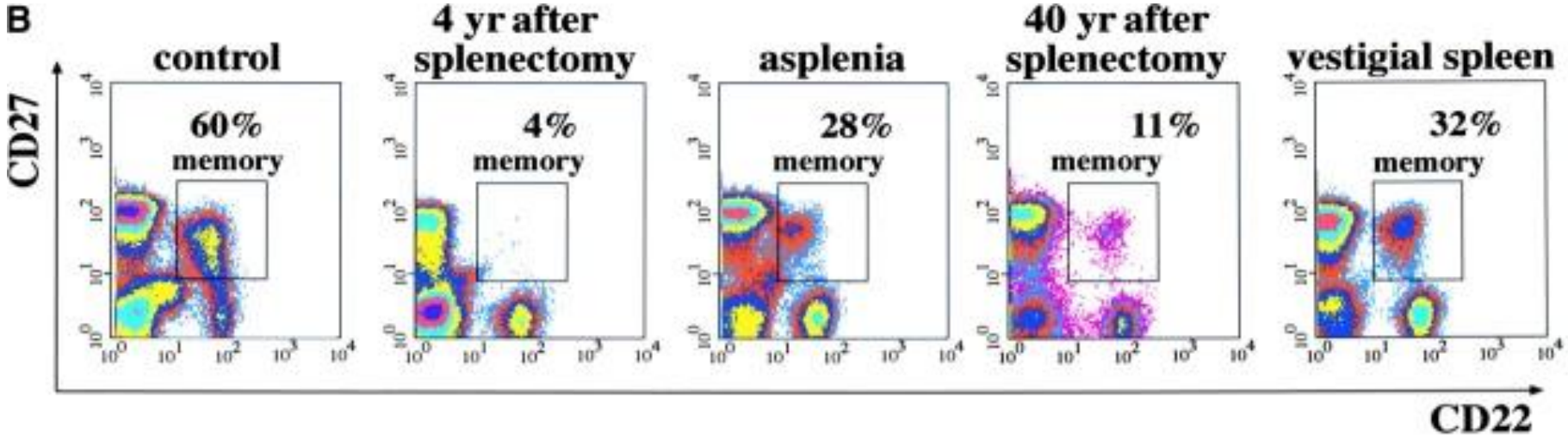
Conséquences immunologiques d'une splénectomie



Kruetzmann S et al. J Exp Med 2003 Apr 7; 197(7): 939–945

Conséquences immunologiques d'une splénectomie





Kruetzmann S et al. J Exp Med 2003 Apr 7; 197(7): 939–945

Drépanocytose et asplénie :
Epidémiologie de la drépanocytose en France

- Syndrome drépanocytaires majeurs ou SDM
  - S/S, S/β°Thal, SC, Sβ+Thal, S/D Pundjab, etc
- Dépistage néonatal ciblé
  - Résultats 2013 AFDPHE (Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant)
    - DOM TOM : 88 soit 1/419 dépistés
    - Métropole : 353 soit 1/793 dépistés ciblés
    - Total 441 sur un total de 829 570
  - Pour rappel :
    - Hypothyroidie : 289
    - Mucoviscidode : 105

- 60% des 353 : en IDF

http://www.afdphe.org/node/2279

Epidémiologie de la drépanocytose en France (2)

- 6262 patients dépistés entre 1995 et 2013
- Généralisation du dépistage en métropole en 2000
- 2006 : estimation de la population drépanocytaire : 12 500
- Nombre de patients adultes et enfants : inconnu, pas de registre, en croissance

- Intérêts du dépistage :
  - Mise en place dès 3 mois de vie d'une prophylaxie
  - Vaccinations renforcées
  - Éducation et information des parents
    - Prise en charge de la fièvre
    - Signe d'alerte des complications menaçantes

BEH 27-28 / 3 juillet 2012

Drépanocytose et susceptibilité aux infections

- L'asplénie fonctionnelle se développe vers 1 an
- L'asplénie anatomique due aux autoinfarctus se développe après 6-8 ans.

- **Données historiques pour le pneumocoque**
  - 250 infections chez 166 patients drépanocytaires
  - Risque relatif de méningites bactériennes chez les enfants drépanocytaires :
    - > x 300 par rapport à la population générale
  - Risque généralement limité aux moins de 3 ans
  - Plus de 70% des méningites parmi ces enfants sont dues à *S. pneumoniae*
- **Aucune donnée pour le méningocoque**
  - toujours cité : germes encapsulés

Pearson HA, et al. Developmental aspects of splenic function in sickle cell diseases. Blood 1979;53:358-65.
Barrett-Connor E in Medecine 1971 ; 50 : 97-112.

Association of Meningococcal Phenotypes and Genotypes With Clinical Characteristics and Mortality of Meningitis in Children

Corinne Levy, MD,† Muhamed-Kheir Taha, MD,‡§ Catherine Weil Olivier, MD,* Beatrice Quinet, MD,* Aurélie Lecuyer, MD,*† Jean Michel Alonso, MD,‡ Yannick Aujard, MD,* Edouard Bingen, PhD,* Groupe des pédiatres et microbiologistes de l'Observatoire National des Méningites,* and Robert Cohen, MD*†*

The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 29, Number 7, July 2010

- Janvier 2001 à décembre 2005 : 259 services de pédiatrie , 168 laboratoires de microbiologie
- Enfants de 1j à 18 ans
- 2131 méningites : 962 méningocoques (45%)
- 2 drépanocytaires
  - 2003 : à l'âge de 4 mois sérogroupe inconnu
  - 2001 : Vicencya SC à l'âge de 6 ans : méningocoque B, suivie → 2013 secteur adulte à H. Mondor, va bien, aucune séquelle

Groupe des pédiatres et microbiologistes de l'Observatoire National des Méningites. Pediatr Infect Dis J. 2010 Jul;29(7):618-23.

En résumé

- L’asplénie/hyposplénie est rare (<1% population) mais peut se retrouver dans beaucoup de maladies chroniques
- Dans ces maladies potentiellement associées à un hyposplénisme, la fonction de la rate doit être évaluée au moyen d'une technique appropriée (scintigraphie aux érythrocytes marqués, ou détection des corps de Howell-Jolly)
- Si la fonction splénique est réduite en particulier si elle est associée à une atrophie, **alors il y a un risque infectieux augmenté.**
- Morbidité et la mortalité associées à l'absence et au dysfonctionnement de la rate sont toujours présentes