

Prévention des infections après splénectomie

JOURNEES EN TRAUMATOLOGIE

Tristan Ferry

Introduction

Incidence des asplénies en France

6000 à 9000 nouveaux patients splenectomisés/an

Population globale estimée à 250 000 patients

Taux d'incidence de 10 à 15/100 000 habitants

Asplénie
=
Risque infectieux
(fréquence et gravité)

Incidence annuelle des infections graves chez les patients aspléniques

1 à 10% soit 50 à 100 X plus que la population générale

Overwhelming post splenectomy infection, OPSI

Gravité de l'infection avec évolution rapide vers la défaillance multiviscérale associée à une mortalité précoce élevée

Rôle de la rate (1)

90% du sang artériel splénique est filtré par les sinusoides spléniques

La rate fait partie intégrante du système immunitaire (follicule lymphoïde)

Rôle dans l'immunité innée

Phagocytose des bactéries

Clairance des antigènes bactériens

Clairance des bactéries phagocytées par les cellules phagocytaires
(fonction réalisée à une moindre mesure par le foie)

Clairance des bactéries opsonisées par le complément / Ig

Production de **tuft sine** (tétrapeptide favorisant la phagocytose en se fixant sur PNN, les monocytes-macrophages, les cellules NK)

Activation du complément

Production d'activateur

Properdine ou **opsonine** (rôle déterminant dans la voie alterne du complément, en l'absence d'immunoglobuline, par stabilisation de l'enzyme C3 convertase)



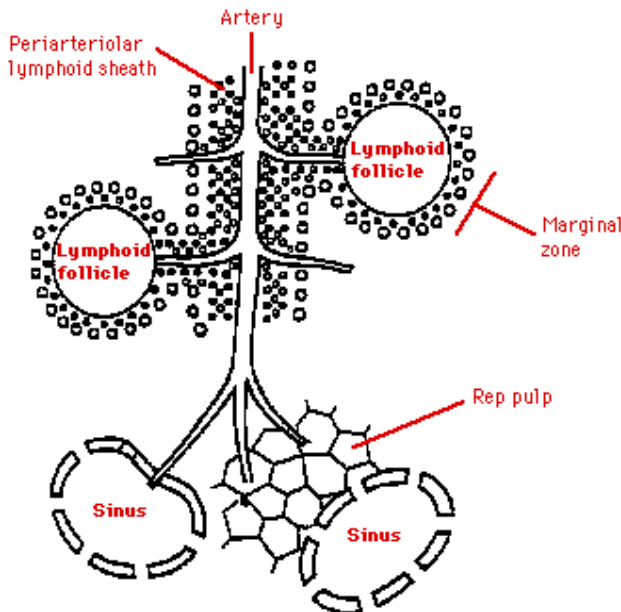
Rôle de la rate (2)

Rôle dans l'immunité adaptative

Spécialisation dans la production d'anticorps anti-polysaccharides bactériens (Lymphocytes B à mémoire de la zone marginale, localisés dans la rate, représentant 50% des LB)

Lymphocytes B à mémoire de la rate

- longue demi-vie,
- sont responsables de la réponse de l'immunité adaptative à un polysaccharide bactérien
- immunité très spécifique, générée dans les centres germinaux après mutation somatique et sélection en réponse à un agent étiologique spécifique ou à un vaccin
- immunité persistante et production d'anticorps antipolysaccharides protecteurs immédiatement après une nouvelle rencontre avec l'antigène concerné



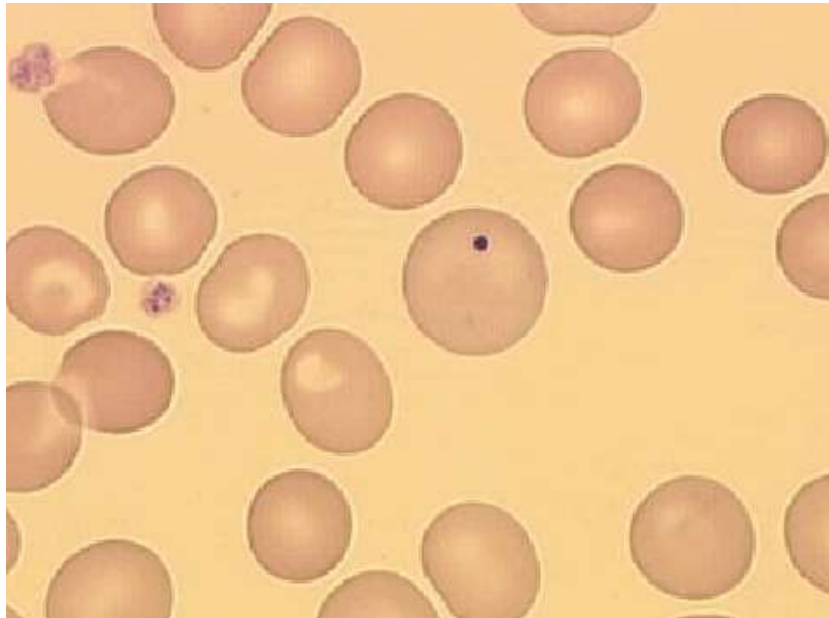
Rôle de la rate (3)

Réservoir des éléments figurés du sang

Plaquettes et de PNN (30% du total)

Clairance des inclusions érythrocytaire

Les sinusoides spléniques retiennent les globules rouges incapables de s'insinuer et les phagocytent



Corps de Jolly : (ou corps de Howell-Jolly) granule sphérique de 1 μ m de diamètre environ, coloré en violet foncé au MGG, correspondant à un fragment de chromosome isolé lors de la mitose.

Etiologies des asplénies

Congénitales

Isolées (familiale ou sporadique)

Syndromique

Fonctionnelles (drépanocytose)

Acquises

Fonctionnelles (radiothérapie, hypertension portale...)

Splénectomies

Indications des splénectomies

- splénectomie d'hémostase (35%)

- post-traumatique

- post-rupture de rate pathologique (MNI)

- Plaie iatrogène

- splénectomie curative (55%)

- anémies hémolytiques

- purpura thrombopénique idiopathique

- néoplasie (sarcome de la rate, néoplasie de voisinage...)

- splénectomie diagnostique (10%)

Conséquences d'une splénectomie

= 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

McCarthy et al. *J Immunol* 1995;155:387-96

- des macrophages alvéolaires

Lau et al. *J Surg Res* 1983;34:568-71

Défaut de l'immunité adaptative

- Par atteinte quantitative et qualitative des cellules B mémoires

Kruetzmann et al. *J Exp Med* 2003;197:939-45

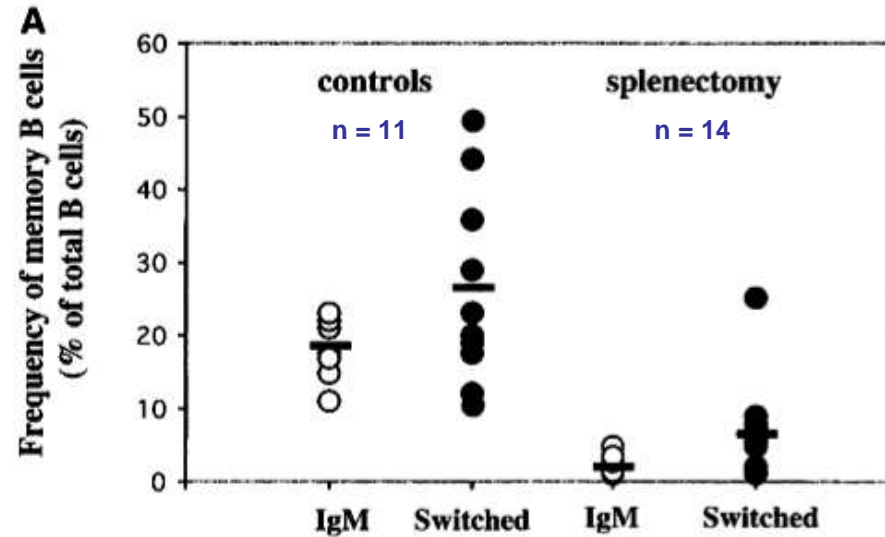
Défaut global de l'immunité ?

- Par modification de la réponse inflammatoire à une agression bactérienne

Kang et al. *Cytokine* 2004;28;101-8

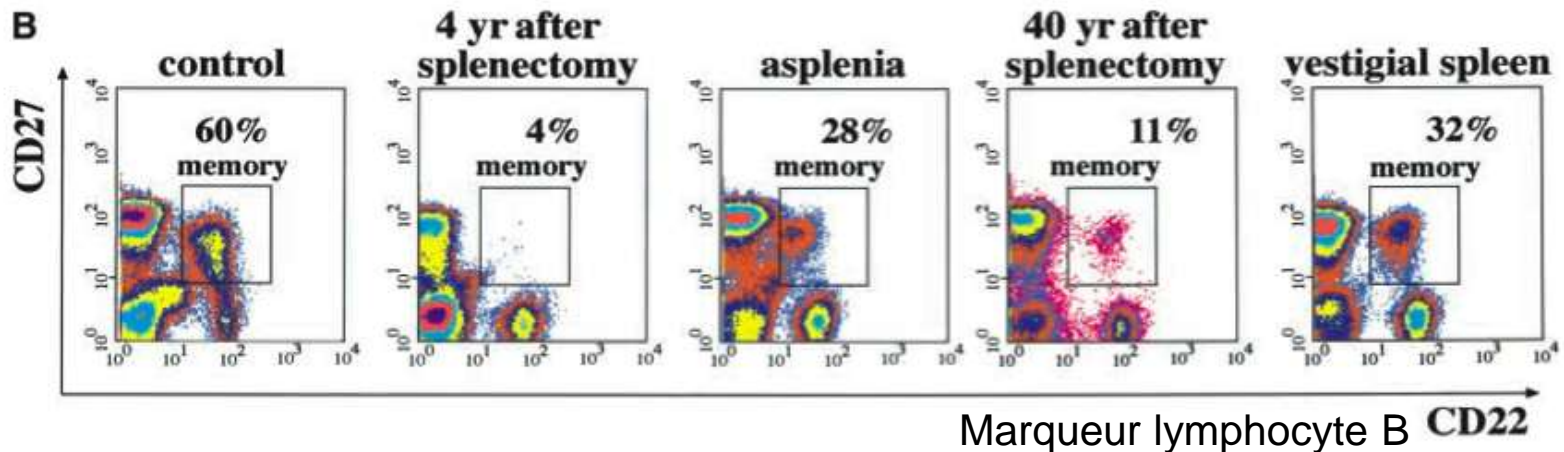
Conséquences d'une splénectomie

Atteinte quantitative des cellules B mémoires



Patients splénectomisés 6 mois à 40 ans auparavant

Marqueur lymphocyte B mémoire



Conséquences d'une splénectomie

Susceptibilité à certaines maladies infectieuses

Bactérienne

surtout vis-à-vis des **bactéries encapsulés**

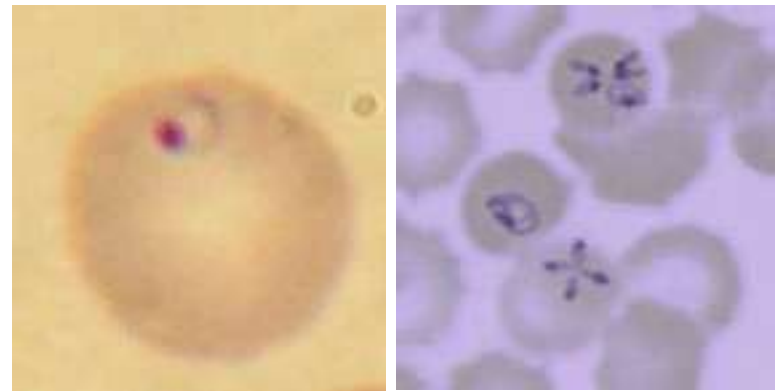
- Par défaut d'opsonisation
- Par défaut d'activation du complément
- Par défaut de production d'anticorps dirigés vis-à-vis des polysaccharides bactériens
- Par défaut de production d'anticorps par les cellules B mémoires
- Par diminution du nombre de cellules B mémoires circulantes (IgM+) car la rate permet leur génération et leur survie

Parasitaire

surtout les parasites intraérythrocytaires

Plasmodium spp.

Babesia spp.



Agents pathogènes chez les patients splénectomisés

Bactéries encapsulées les plus fréquemment impliquées

- OPSI {
- Streptococcus pneumoniae***
 - 50 à 90% des infections
 - Récidive fréquente
 - Absence d'immunisation vis-à-vis du phénotype capsulaire
 - Haemophilus influenzae de type b***
 - 5 à 15% des infections
 - Neisseria meningitidis***
- Autres bactéries {
- Capnocytophaga canimorsus*** (après morsure)
 - Salmonella* spp., *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa***
 - Entérocoques, *S. Pyogenes***
 - Pas ***S. aureus*** bien qu'il soit encapsulé

Parasites

- Babesia* spp.**
- Plasmodium* spp.**

Polysaccharide capsulaire

Echappement aux défenses de l'hôte

Limitant l'opsonisation dans la circulation par

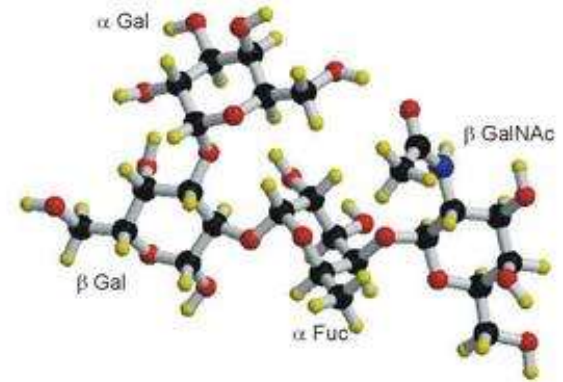
- par les immunoglobulines
- par le complément
- par l'opsonine

Limitant la phagocytose

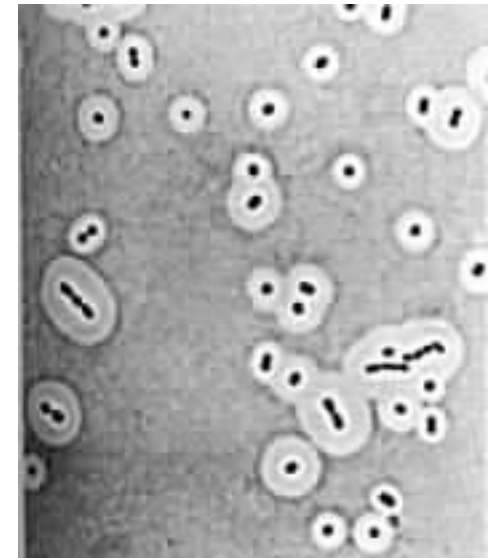
Limitant la clearance bactérienne

Dépend de la taille, du type et de la structure du polysaccharide capsulaire

Association à d'autres facteurs de virulence ?



Molecular Model of H2 Tetrasaccharide



overwhelming post splenectomy infection **OPSI**

Incidence difficilement calculable
(age, indication splénectomie, durée du suivi...)

Infection bactérienne fulminante survenant dans les semaines jusqu'à des années suivant la splénectomie (jusqu'à 20-40 ans)

Parfois pas de foyer infectieux, choc septique avec bactériémie d'emblée, liée à un foyer cryptique pharyngé

Prévalence élevée de syndrome de Waterhouse-Friderichsen et de CIVD avec amputation

Brigden et al. *Crit Care Med* 1999

**Mortalité de 50-70% dans les 48h
avec séquelles graves chez les survivants**

overwhelming post splenectomy infection **OPSI**

Surtout décrit avant la vaccination anti-pneumococcique et anti haemophilus

Risque d'infection à bactérie encapsulée d'autant plus important que le sujet est jeune (pas de constitution du répertoire antigénique vis-à-vis des antigènes polysaccharidiques capsulaires)

Surtout qd age < 2 ans

Moindre risque quand splénectomie d'hémostase après traumatisme (splénose péritonéale, rate accessoire) mais degré de protection non prévisible

Diminution grâce à la vaccination

Konradsen et al. Acta Paediatr Scand 1991;80:423-7

50-70% des OPSI surviennent au cours des deux premières années

80% chez le jeune enfant

Mais le risque ne disparaît jamais

Prophylaxie des OPSI (Vaccination et antibioprophylaxie)

Dépend de l'épidémiologie des infections après splénectomie

Les infections invasives surviennent dans 80% des cas dans les 3 premières années suivant la splénectomie

D'autant plus fréquentes que le sujet est jeune

La prophylaxie des OPSI doit être efficace le plus tôt possible après splénectomie et pendant plusieurs années

Vaccination anti-pneumococcique

Pneumo23®

Vaccin polysaccharidique à 23 valences (90 valences connues)

(1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F)

- Valences impliquées dans 85-90% des infections invasives à pneumocoque chez l'adulte
- Six valences représentent 80% des infections invasives chez l'enfant, et les valences les plus associées aux pneumocoques de sensibilité à la pénicilline

Mais, immunogénicité médiocre surtout chez l'enfant (pas de réponse anticorps avant 2 ans), durée de l'immunité de 5 ans

Schéma vaccinal : 1 injection tous les 3 à 5 ans à partir de 2 ans

Prevenar®

Vaccin conjugué à 7 valences (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)

- Associé à un variant non actif de la toxine diphtérique CRM197
Modifiant la nature de la réponse vaccinale qui devient T-dépendante (les T helper stimulent des cellules B à mémoire)
- diminue la fréquence des infections invasives à pneumocoque et diminue le portage

Schéma vaccinal : 3 inj. avant 1 an, sinon 2 inj. entre 1 an et 5 ans puis Pneumo23

Vaccination anti-haemophilus

Act Hib®, **Hibest®** (**Pentocoq®**, **Pent-Hibest®**)

Vaccin conjugué à 1 valence, séro groupe b (6 séro groupe a-f)

- Associé à un variant non actif de la toxine diphtérique

Modifiant la nature de la réponse vaccinale qui devient T-dépendante, les T helper stimulent des cellules B à mémoire)

Schéma vaccinal : 3 injections avant 1 an, 1 injection après 1 an, tous les 10 ans

Vaccination anti-méningococcique

Vaccin méningococcique A+C polyosidiques, MenC-conjugue®

- Préparé à partir d'antigènes polyosidiques purifiés des sérogroupes A et C (pas de couverture du séro groupe B car mimétisme moléculaire avec un antigène de l'hôte). Vaccin conjugué pour MenC-conjugue®

Schéma vaccinal : à partir de 6 mois (18mois pour MenC), 1 inj. tous les 5 ans

Ménomune®, **Mencevax®**

- Préparé à partir d'antigènes polyosidiques purifiés des sérogroupes A+ C+ Y + W135. Recommandé lors des voyages en zone d'endémie (« ceinture de la méningite »)

Schéma vaccinal : à partir de 18 mois, 1 injection tous les 5 ans

Vaccination anti-typhoïde

Typhim Vi®, **Typherix®**

Préparé à partir de l'antigène polysaccharidique capsulaire Vi. Protège contre *S. typhi* mais pas contre *S. paratyphi* A ou B.

Schéma vaccinal : tous les 3 ans à partir de 2 ans si exposition en zone d'endémie

Vaccination anti-grippale

Vaxigrip®...

Vaccin viral inactivé protégeant de la grippe et donc des surinfections bactériennes post-agression virale

Schéma vaccinal : tous les ans

Recommandations vaccinales lors d'une splénectomie

Enfant

Prevenar puis Pneumo 23 tous les 3 à 5 ans

Vaccination antihémophilus avec pentacoq

Vaccin antiméningococcique tous les 5 ans

Vaccin antigrippal tous les ans (à discuter)

Adulte

Pneumo 23 tous les 5 ans

Act Hib (à discuter, rappel à 10 ans. 96% des adultes ont des anticorps mais risque conservé d'OPSI... chez BPCO ou autre immunosuppression associée ?)

Vaccin antiméningococcique (si adulte jeune, rappel à 5 ans)

Vaccin antigrippal tous les ans (à discuter)

Si voyage

Ménomune

TyphimVi

Quand vacciner ?

(Pneumocoque et méningocoque chez l'enfant)

Splénectomie programmée

Vacciner au moins 15 jours avant la splénectomie

Optimise la réponse vaccinale grâce aux lymphocytes B mémoires

Splénectomie en urgence

Toujours vacciner dans les 30 jours qui suivent

Post-opératoire immédiat

- *avantage* : protection plus précoce
- *inconvenient* : réponse vaccinale non optimale (discuté...)

Entre 15 et 30 jours

- *avantage* : meilleure protection vaccinale
- *inconvenient* : risque d'oubli !!!

Recommandations antibioprophylaxie lors et après une splénectomie

Per-opératoire (Classe 1, Altemeier)

Céfazoline (Céfazoline®) 2g IVL (+1g si chirurgie >4h)

Clindamycine 600mg + gentamicine 3 mg/kg IVL si allergie

Post-op immédiat

Amoxicilline (Clamoxyl®) 500mg 2x/j IVL

Erythromycine (Erythrocin®) 500mg 1x/j IVL si allergie

Dès la reprise de l'alimentation

Pénicilline V (Oracilline®) 1MUI 2x/j (possibilité 2MUI 1x/j)

Erythromycine (Erythrocin®) 500mg 1x/j si allergie

Pendant au moins 2 ans chez l'adulte

plus prolongée si persistance des signes d'hyposplénisme (corps de Jolly, hyperplaquettose) et/ou autre immunosuppression associée

Pendant au moins 5 ans chez l'enfant (posologie adaptée au poids)

jusqu'à l'adolescence si infections ORL ou bronchiques fréquentes

Pourquoi donner une antibioprophylaxie ?

Effet bénéfique sur la morbidité et la mortalité

diminue de 84% les bactériémies à pneumocoque dans les années qui suivent

Gaston et al. New Engl J Med 1986

Diminue le portage asymptomatique

Complémentaire de la vaccination antipneumococcique

qui couvre des sérogroupes de sensibilité diminué à la pénicilline

Mais impact sur l'émergence de la résistance ?

intérêt d'utiliser une antibioprophylaxie à spectre étroit

Risque infectieux post-opératoire précoce et type de splénectomie

| | Risque de complications infectieuses* | Mortalité |
|----------------------------------|---------------------------------------|------------|
| Splénectomie réalisée en urgence | 30% | 13% |
| Splénectomie Programmée | 6,4% | 1% |

* Infections respiratoires, abcès de paroi, surinfections d'hématomes abdominaux

Ellison J et al. *Surg Clin North Am* 1983;63;1313-30

Risque infectieux post-opératoire précoce

Des splénectomies post-traumatiques

Etude prospective de 2002 à 2004

Comparant l'incidence des complications infectieuses précoces des patients ayant un traumatisme abdominal nécessitant laparotomie AVEC ou SANS splénectomie

Plus de complications infectieuses précoces (45% vs 30%, $P = 0.04$)

Plus de pneumopathie (30% vs 14%, $P = 0.02$)

Plus d'infections multiples (20% vs 7%, $P = 0.01$)

Mais pas plus de mortalité (11% vs 8%, $p = 0.63$)

Wiseman J et al. *Am Surg* 2006;72;947-50

Leukocytosis After Posttraumatic Splenectomy

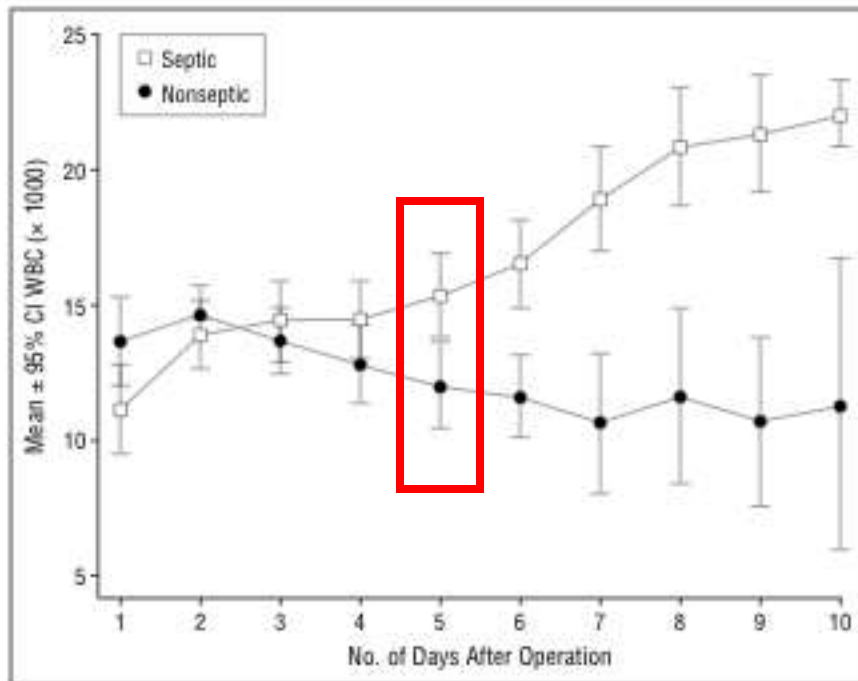
A Physiologic Event or Sign of Sepsis?

Konstantinos G. Toutouzas, MD; George C. Velmahos, MD;
Anna Kaminski, MS; Linda Chan, PhD; Demetrios Demetriades, MD, PhD

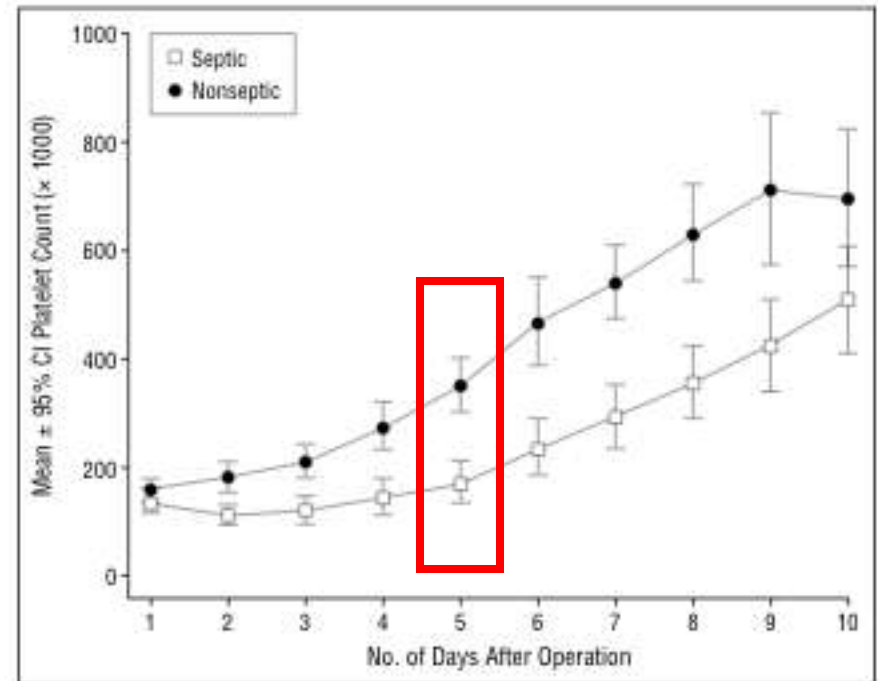
Arch Surg. 2002;137:924-929

118 patients (58 septiques versus 60 non septiques)

44 pneumonies, 33 septicémies, 21 abcès intra-abdominaux et 14 infections des voies urinaires)



WBC
P = 0.001



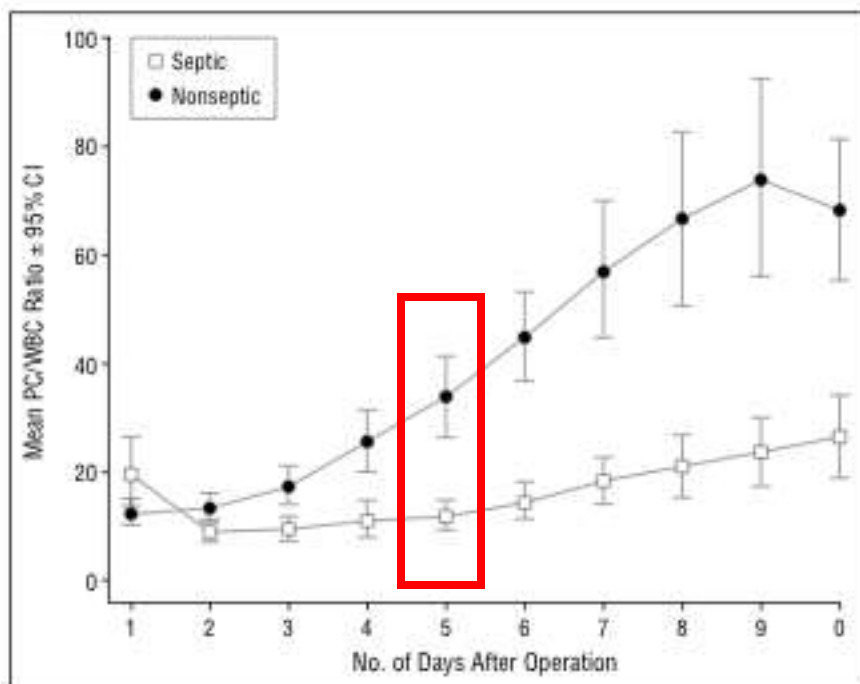
Platelets
P < 0.001

Leukocytosis After Posttraumatic Splenectomy

A Physiologic Event or Sign of Sepsis?

Konstantinos G. Toutouzas, MD; George C. Velmahos, MD;
Anna Kaminski, MS; Linda Chan, PhD; Demetrios Demetriades, MD, PhD

Arch Surg. 2002;137:924-929



Ratio Platelets/WBC

$P < 0.001$

Table 2. Probability of Sepsis Based on the 3 Independent Predictors of Sepsis*

| PC/WBC <20 | WBC >15 ×10 ³ /μL | ISS >16 | Probability of Sepsis |
|------------|------------------------------|---------|-----------------------|
| Yes | Yes | Yes | 0.964 |
| Yes | Yes | No | 0.804 |
| No | Yes | Yes | 0.719 |
| Yes | No | Yes | 0.638 |
| No | Yes | No | 0.282 |
| Yes | No | No | 0.213 |
| No | No | Yes | 0.144 |
| No | No | No | 0.025 |

Antibiothérapie curative empirique

Antibiothérapie curative lors d'une suspicion de sepsis « précoce » après splénectomie

Tenir compte des traumatismes et geste chirurgicaux associés (contusion pulmonaire, traumatisme abdominaux, etc...)

Tenir compte du caractère nosocomial précoce ou « tardif »

Tenir compte de l'épidémiologie du service dans les infections nosocomiales tardives

Multiples bactéries potentiellement en cause
(Entérobactéries, Anaérobies, Streptocoques, Entérocoques, BMR)

Antibiothérapie couvrant les germes encapsulés

NB: NE PAS OUBLIER LE RELAIS PAR PENICILLINE V !!!

Antibiothérapie curative lors d'une suspicion de sepsis tardif après splénectomie

Importance de l'éducation du patient

Connaissance du risque infectieux (carte de splénectomisé, registre?)

Les infections à pneumocoques peuvent survenir tardivement après la splénectomie

Il faut couvrir les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline

La situation peut très rapidement s'aggraver (OPSI)

« Avoir la C3G facile »

NB: NE PAS OUBLIER LE RELAIS PAR PENICILLINE V !!!

Conclusion

Splénectomie prédispose à développer plus fréquemment des infections invasives graves (OPSI) en particulier à germes encapsulés **surtout le pneumocoque !!! d'autant plus que le sujet est jeune**

Intérêt des chirurgie partielles ou conservatrices

Effet protecteur des rates accessoires et de la splénose ?

Progrès incontestables liés aux mesures préventives

Importance de la vaccination antipneumococcique et de l'antibioprophylaxie dans les 2 années qui suivent la splénectomie

Diagnostiquer précocement toute infection invasive post-splénectomie

Questions non résolues

Revaccination ? Evaluation du titre d'anticorps après vaccination ?

Durée de l'antibioprophylaxie ?

Bibliographie

Chanet V, Lesens O, Laurichesse H, Beytout J. Infections chez l'adulte asplénique et prévention. *Med Mal Infect* 2004;34(11):493-8

Legrand A, Bignon A, Borel M, Zerbib P, Langlois J, Chambon JP, Lebuffe G, Vallet B. Prévention du risque infectieux postopératoire chez les patients splénectomisés. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24(7):807-13

Howdieshell TR, Heffernan D, Dipiro JT; Therapeutic Agents Committee of the Surgical Infection Society. Surgical infection society guidelines for vaccination after traumatic injury. *Surg Infect* 2006;7(3):275-303