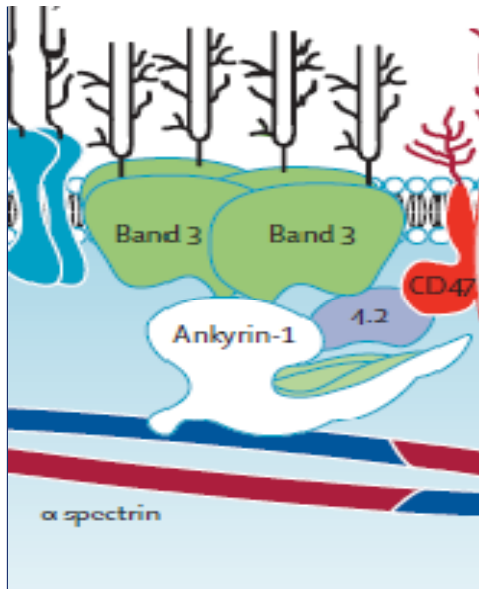
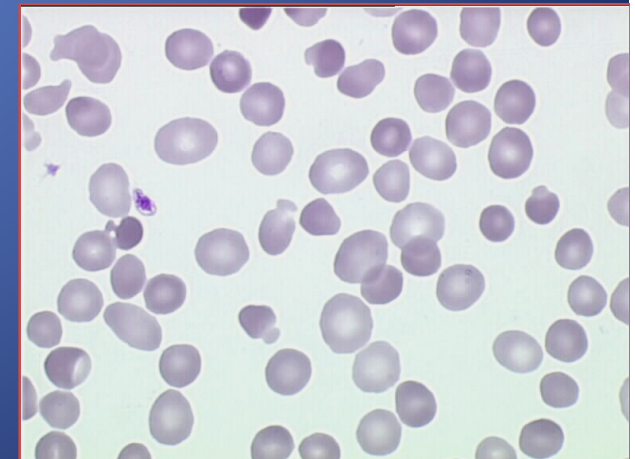


SHIP octobre 2010  
Marseille



## Splénectomie chez les patients porteurs d'une Sphérocytose Héréditaire

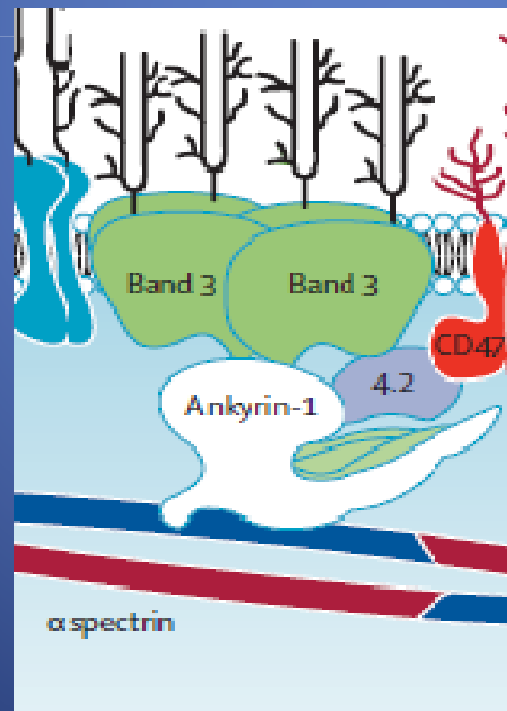
Corinne Guitton  
CHU BICETRE



# Epidémiologie de la SH

- Incidence : 1/ 2000 à 1/5000 naissances en Europe et Amérique du nord  
1/1 000 au Japon
- Transmission Autosomique Dominante (AD) dans 75% des cas
- Mutation de novo ou une forme Autosomique Récessive dans 25% des cas

Les principaux gènes impliqués sont ANK1 (ankirine) > SLC4A1 (bande 3) > SPTB (chaîne  $\beta$  spectrine) > EPB42 (protéine 4.2) > SPTA1 (chaîne  $\alpha$  spectrine)



# Présentation clinique et biologique

*Eber et al, J Pediatr, 1990*

**TABLE 1.** Clinical Classification of Hereditary Spherocytosis (HS) and Surgical Indication<sup>2</sup>

	Mild HS	Moderate HS	Severe HS	Very severe HS <sup>†</sup>
Hemoglobin (g/dL)	11–15	8–11	6–8	< 6
Reticulocytes (%)	3–8	≥ 8	≥ 10	≥ 10
Bilirubin (mg/dL)	1–2	≥ 2	2–3	≥ 3
Spectrin content (% of normal*)	80–100	50–80	40–80 <sup>3</sup>	20–60 <sup>‡</sup>
Osmotic fragility				
Fresh blood	Normal or slightly elevated	Markedly elevated	Markedly elevated	Markedly elevated
Incubated blood	Markedly elevated	Markedly elevated	Markedly elevated	Markedly elevated
Splenectomy	Usually not be indicated	Indicated if repeated transfusions required or reduced physical ability	Indicated	Indicated

\*Normal (mean ± standard deviation): 226 ± 20 molecules/cell.

<sup>†</sup>Patient requires regular transfusions.

<sup>‡</sup>As a result of various primary defects, the spectrin content of erythrocytes varies greatly.

20-30%

60-70%

< 10 %

3-5%

*Eber et al, J Pediatr, 1990*

### B (1992)

SH diagnostiquée / dépistage familial

Hb de base : 12 g/dL - rétic 350 000 /mm<sup>3</sup> - Bili T 50 μmol/l

Aucune transfusion

Cholecystectomie à 10 ans pour lithiase

Splénectomie totale à 16 ans, pour ictère, par laparotomie

Hb post splénectomie 13,5 g/dL

### S (1996)

SH diagnostiquée / dépistage familial

Hb de base : 11,5 g/dL - rétic 300 000 /mm<sup>3</sup> - Bili T 35 μmol/l

Aucune transfusion

Splénectomie totale pour SM (2 TD) à 12 ans par laparotomie

Hb post splénectomie 14 g/dL

### T(2004)

SH diagnostiquée / dépistage familial

Hb de base : < 7 g/dL - rétic 500 000 /mm<sup>3</sup> - Bili T 85 μmol/l

12 transfusions en 22 mois

Splénectomie partielle à 2 ans par laparoscopie

Hb post splénectomie 13,5 g/dL à 5 ans de la STP

# SH et Splénectomie

- Améliore la durée de vie des GR alors que l'anomalie membranaire persiste
- **DIAGNOSTIC DE STOMATOCYTOSE ELIMINE +++:** complications thromboemboliques post splénectomie quasi systématique
- Le diagnostic de SH n'est pas une indication à la splénectomie
- L'indication de splénectomie **dépend de l'importance de l'anémie et sa tolérance clinique (et lithiase)**

TABLE 1. Clinical Classification of Hereditary Spherocytosis (HS) and Surgical Indication<sup>2</sup>

	Mild HS	Moderate HS	Severe HS	Very severe HS <sup>†</sup>
Hemoglobin (g/dL)	11–15	8–11	6–8	< 6
Reticulocytes (%)	3–8	≥ 8	≥ 10	≥ 10
Bilirubin (mg/dL)	1–2	≥ 2	2–3	≥ 3
Spectrin content (% of normal*)	80–100	50–80	40–80 <sup>‡</sup>	20–60 <sup>‡</sup>
Osmotic fragility				
Fresh blood	Normal or slightly elevated	Markedly elevated	Markedly elevated	Markedly elevated
Incubated blood	Markedly elevated	Markedly elevated	Markedly elevated	Markedly elevated
Splenectomy	Usually not be indicated	Indicated if repeated transfusions required or reduced physical ability	Indicated	Indicated

\*Normal (mean ± standard deviation):  $226 \pm 54 \times 10^3$  molecules/cell.

<sup>†</sup>Patient requires regular transfusions.

<sup>‡</sup>As a result of various primary defects, the spectrin content of erythrocytes varies greatly.

# Quel type de Splénectomie ?????

## Totale

- Forme modérée de SH: anémie et risque de lithiase abolis
- Forme sévère de SH: anémie et risque de lithiase limités
- Risque infectieux immédiat et tardif +++
- À réaliser après 5 - 6 ans
- Sur- risque thromboembolique à court et long terme???
- dont sur- risque d'HTAP à long terme ???
- La laparoscopie est la technique chirurgicale recommandée

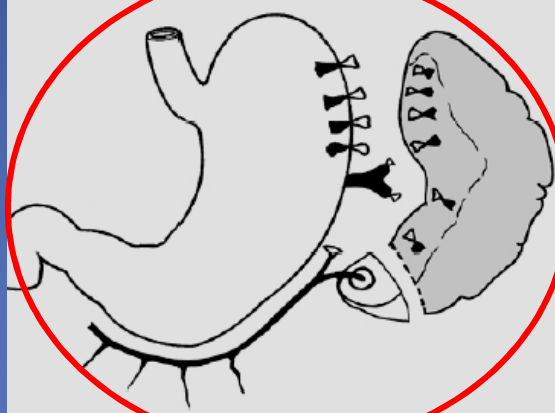
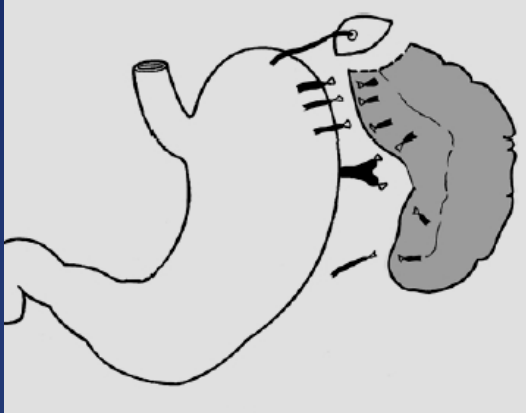
*Smith (1994), Rescola (2002), Bolton-Maggs (2004)*

## Partielle ou subtotale

- Réduction de l'hémolyse moindre / totale
- « Permettrait » de diminuer le risque infectieux post- splénectomie
- ne prévient pas le risque de lithiase
- peut-être réalisée avant 5 - 6 ans
- La croissance du moignon splénique est constante - nécessité d'une totalisation de la splénectomie < 10% (6 sur 91 dans la littérature) - mais recul faible +++

## Splénectomie sub-totale: quelques remarques

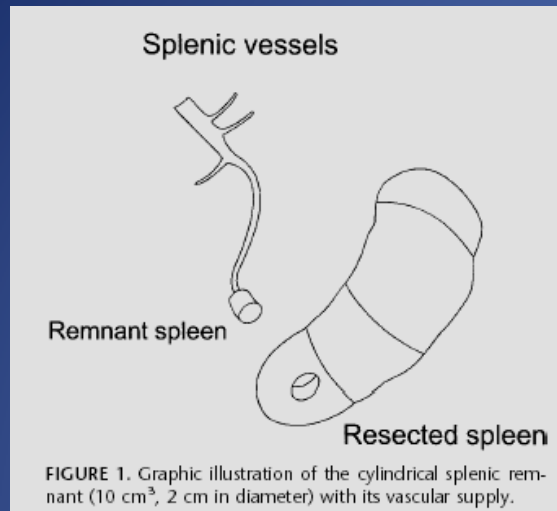
*C Vasilescu et al, Surg Endos, 2006*



- rate résiduelle 10 à 30 % de la rate initiale
  - Laparoscopie possible
- Dutta S (2006),  
Vasilescu C (2006)  
Bethany J (2010)*

**Table 1.** Demographic data of patients and values of hemoglobin and reticulocytes before and after surgery

Patient No.	Age at surgery (yr)	Transfusions before surgery	Spleen volumetry before/ after surgery (cm <sup>3</sup> )	Hemoglobin value (g/dl)		Reticulocyte value, post-splenectomy (%)	Postsurgical follow-up (mo)
				Pre-splenectomy	Post-splenectomy		
1	16	Yes	664/71	8.4	11	16.2	32
2	19	Yes	760/79	7.7	11	12.7	31
3	5	Yes	336/35	8.6	10.7	18.5	20
4	35	Yes	603/80	8	10.2	11.3	19
5	7	Yes	307/21	7.5	9.4	8.7	13
6	5	Yes	373/32	8	10.6	6.3	13
7	8	Yes	317/29	8.9	11.8	19.6	12
8	12	Yes	278/21	7.4	10.4	8.7	4
9	22	Yes	408/26	8.9	12.1	9.8	4
10	10	Yes	243/20	7.6	9.5	6.3	3



« NEAR- TOTAL SPLENECTOMIE »

- Objectif : volume résiduel < 10 cm<sup>3</sup> (φ = 2 cm)
- Laparotomie
- Durée moy d'hospitalisation 4,6 jours

Table II. Comparison of haematological parameters and splenic remnant regrowth

HS severity (n = 30)	Mild (group I) (n = 10)	Moderate (group II) (n = 14)	Severe (group III) (n = 6)	P*
Hb preoperative (g/dl)	11.9 (10.8–13.6)	9.2 (8.1–10.5)	7.6 (6.5–10.1)	< 0.001
Hb postoperative <sup>1, 2</sup> (g/dl)	14.8 (12.2–17.3)	12.8 (10.9–15.7)	12.6 (9.8–15.2)	0.008
Difference	2.85 (1.4–4.6)	3.54 (0.8–7.6)	4.95 <sup>b</sup> (–0.3–8.7)	0.110
Total bilirubin preoperative <sup>c</sup> (μmol/l)	77.0 (34.2–143.7)	73.5 (32.5–207.0)	49.6 (8.6–88.9)	0.400
Total bilirubin postoperative <sup>1, c</sup> (μmol/l)	20.5 (10.3–41.0)	29.1 (6.8–212.4)	34.2 (8.6–85.5)	0.570
Difference	–56.4 <sup>d</sup> (–123.1 to –15.4)	–44.5 (–85.5 to –3.4)	–15.4 (–63.3 to –77.0)	0.121
Spleen size postop <sup>†, e</sup> (cm <sup>3</sup> )	63 <sup>i</sup> (37–92)	71 <sup>2</sup> (29–165)	28 <sup>3</sup> (10–43)	0.038

- Pitted érythrocytes: 2 < 2 % (N) – 0 > 50 % (asplénie) – 19 entre 2% – 26 %
- Scintigraphie splénique : fixation (+) mais « modérée »
- Avec un recul de 6 ans : pas de transfusion – pas de reprise chirurgicale

- Dossiers de patients porteurs de SH
  - nés > 1990
  - et ayant bénéficié d'une splénectomie totale ou partielle
  - suivis à l'Hôpital Necker enfant malade, Trousseau, Centre intercommunal de Créteil, La Timone, Le Kremlin Bicêtre

# Résultats (1)

Splenectomie Totale  
N= 50

Splenectomie partielle  
N= 45

taux d'Hb moyen  
avant intervention

9,9 g/dL  
(6,7 à 13 g/dL)

8,7 g/dL  
(6 à 11,2 g/dL)

Hb 6 à 8 g/dL  
8 à 11 g/dL  
> 11 g/dL =

10 Patients  
30 patients  
10 patients

12 Patients  
25 patients  
2 patients

Transfusions  
<1 an

18/50 ( 36%)  
(1 à 5) (moy 2)

28/45 (62 %)  
(1 à 10) (moy 3,5)

Transfusions  
>1 an

24/50 (50 %)  
(1 à 4)

29/45 (64 %)  
(1 à 7)

Age moyen de la chirurgie

8,4 ans  
(4,5 ans à 15 ans)

4,9 ans  
(1,5 ans à 13 ans)

# Résultats (2) : indications

Splenectomie Totale  
N= 50

Splenectomie partielle  
N= 45

retentissement  
sur la qualité de vie

22

21

lithiase

14

2

SM

14

21

Ictère

8

8

Déglobulisations  
itératives

6

16

12 pour un seul motif  
(SM, lithiase)

15 pour 1 seul motif  
(déglobulisations)

# Résultats (3)

## Splenectomie Totale

N= 50

## Splenectomie partielle

N= 45

Lithiase av chirurgie

16/50 (32 %)

10/45 (22 %)

Age du diagnostic

4 - 10 ans

3 - 12 ans

Cholécystectomie av  
chirurgie

4/16

4/10

laparoscopies

14

6

laparotomies

36

39

Vaccination anti-pneumo

50 (100 %)

45 (100 %)

Vaccination anti-méningo

12 (24 %)

5 (11 %)

Cholécystectomies

Concomittantes / lithiase

20

10

Il n'y a eu aucune cholécystectomie « prophylactique »

# Résultats (3) : évolution

Splenectomie Totale  
N= 50

Splenectomie partielle  
N= 45

A 1 an

taux d'Hb moyen  
après intervention

13,9 g/dL  
( 12,5 à 18 g/dL)

11,7 g/dL  
( 9 à 14 g/dL)

taux moyen de rétic  
après intervention

105 000/ mm<sup>3</sup>  
( 50 000 à 150 000)

280 000/ mm<sup>3</sup>  
( 150 000 à 580 000 )

Taux de bili T

30 µmol/l

60 µmol/l  
(8 à 200 µmol)

lithiase secondaire

6/26 (30 %)  
1 à 6 ans post SST

7/30 (23 %)  
4,5 à 8 ans post SSP

Antibio-prophylaxie  
par Oracilline

50/50 (100 %)

45/45 (100 %)

Durée de  
l' antibio-prophylaxie

1 à 14 ans  
(moyenne 5 ans)

0,5 à 8 ans  
(moyenne 1,5 ans)

Recul moyen de suivi

6 ans  
(1 à 14 ans)

6,6 ans  
(1 à 14 ans)

# Résultat (4) : Evolution spécificité de la splénectomie partielle

A 5 ans post SSP (N=17) :

- taux d'Hb moyen à : 11,7 g/dL ( 8,8 à 14,9 g/dL)
- taux de rétic moyen après intervention : 305 000/ mm<sup>3</sup>  
( 120 000 à 670 000 / mm<sup>3</sup>)
- taux de Bili T : 67 µmol/l
- SM : 1,5 cm en moyenne ( 0 à 4 cm)
- volume moyen de la rate : 350 ml vs 117 ml à 1 an post-opératoire

A 10 ans post SSP (N=10) :

- taux d'Hb moyen : 11,7 g/dL ( 9 à 14 g/dL)
- taux de rétic moyen : 320 000/ mm<sup>3</sup>  
( 220 000 à 500 000 / mm<sup>3</sup>)
- taux de Bili T : 67 µmol/l
- SM : 2 cm en moyenne ( 0 à 4 cm)
- volume moyen de la rate : ???

Totalisation splénectomie : 8/45 ( 18 %), 5 à 13 ans après SSP

## Éléments prédictifs du succès d'une SSP

-difficile à déterminer +++

- technique chirurgicale : théoriquement ablation de 80 à 90 % de la rate mais probable hétérogénéité (selon CRO volume de rate restant 1/3 à 1/8 de la rate initiale)

*Bethany J (2010) Pediatric Surgery*

**Table 1** Preoperative and postoperative values

Patient	Preop Hgb (g/dL)	Postop Hgb (g/dL)	Preop abs ret ( $10^3/\mu\text{L}$ )	Postop abs ret ( $10^3/\mu\text{L}$ )	Preop splenic volume ( $\text{cm}^3$ )	Postop splenic volume ( $\text{cm}^3$ )	Postop splenic <sup>a</sup> volume (%)
1	10.2	11.7	549	275	479.3	150.0	31
2	11.3	13.6	391	63	476.9	50.9	11
3	8.1	10	456	178	259.7	68.9	27
4	10.9	14.2	415	39	198.1		
5	13.6	16.8	491	310	738.9	200.5	27
6	10	11.4			253.0		
7	9.5	10.8	699	167	821.1	271.0	33
8	11.7	11.9	182	184	288.5	41.0	14
9	12.7	14.6	227	171	562.4	135.0	24
Average	10.9	12.8	426.3	173.4	450.2	116.4	20.0

The splenic volume obtained from imaging of the abdomen is included when available. All postoperative laboratory values were obtained within 2 weeks after partial splenectomy. Hgb indicates hemoglobin; Abs ret, absolute reticulocyte.

<sup>a</sup> The postoperative splenic volume is reported as the percentage of the original volume.

## Splénectomie totale: quelques interrogations ???

- Complications thrombo-emboliques chez les patients splénectomisés totale

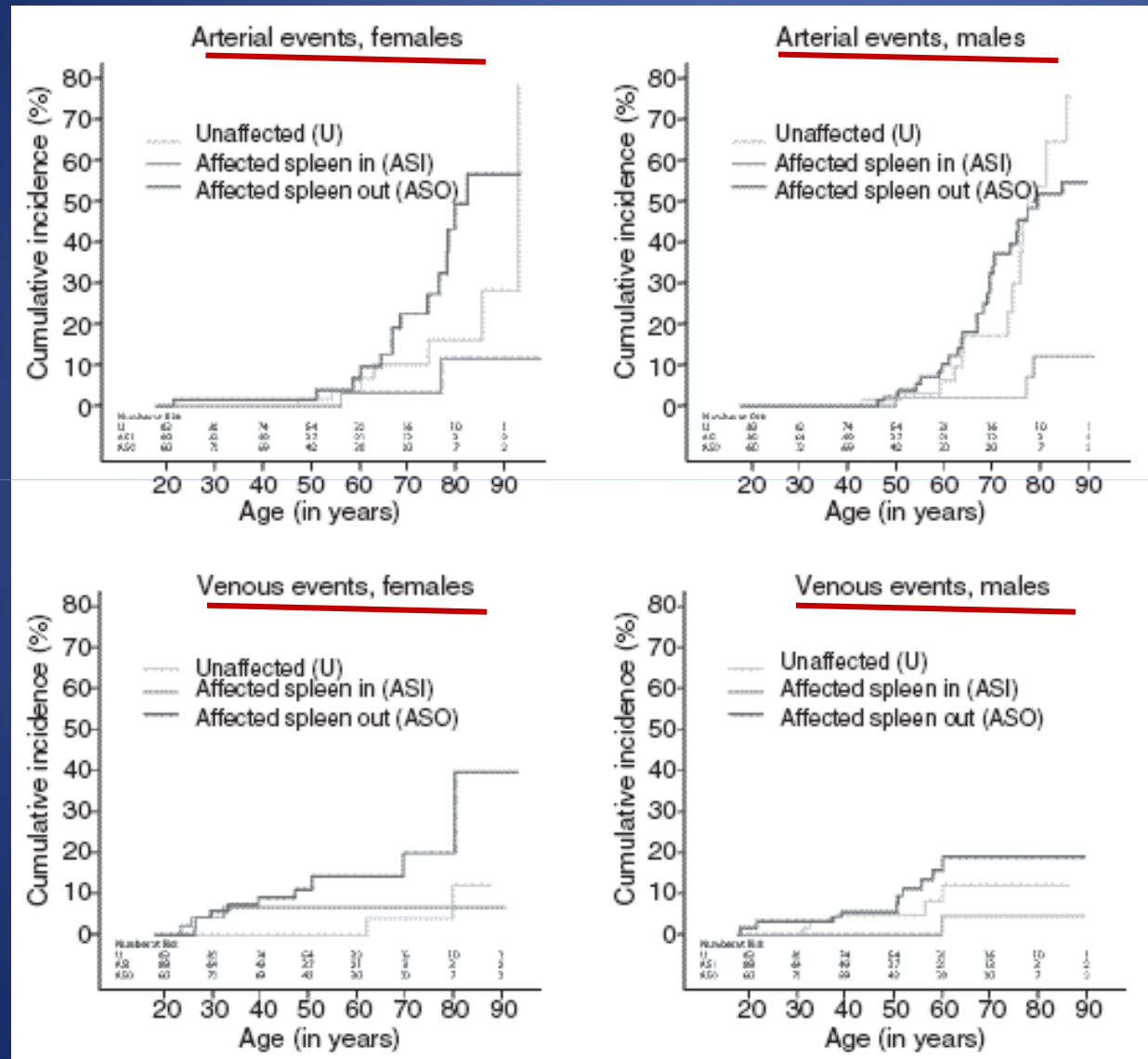
Dans la littérature 8 à 12 % des patients souffrant d' HTAP ont un antécédents de splénectomie totale

- Complications thrombo-emboliques chez les patients porteurs de SH après splénectomie totale

- *Schilling RF, Lancet 1997* Spherocytosis, splenectomy, strokes, and heart attacks. ; 144 adultes porteurs de SH splénectomisés : risque d'IDM et/ou AVC x 5,6 / SH non splénectomisés

- *Hayag-Barin JE et al, Am J Hematol. 1998* - Hereditary spherocytosis, thrombocytosis, and chronic pulmonary emboli. 8 cas

- Schilling RF et al, *J Thromb Haemost* 2008: Delayed adverse vascular events after splenectomy in hereditary spherocytosis :



2 / 50 (0,05%)  
parents splénectomisés

Incidence cumulée estimée de la survenue des évènements thrombotiques

# Discussion (1)

- faut-il splénectomiser et si oui laquelle choisir entre SST et SSP ?
- Limites de ce travail
  - Taux de Splénectomie parmi les patients SH ????? (dans la littérature 20 à 35 %)
  - Effet centre +++
  - Hétérogénéité des indications d'une équipe à l'autre et même au sein d'une même équipe
- Symptôme largement évoqué dans les observations mais difficile à « préciser » : **LA FA-TI-GA-BI-LI-TE**  
pour objectiver et standardiser le retentissement de l'anémie chronique.



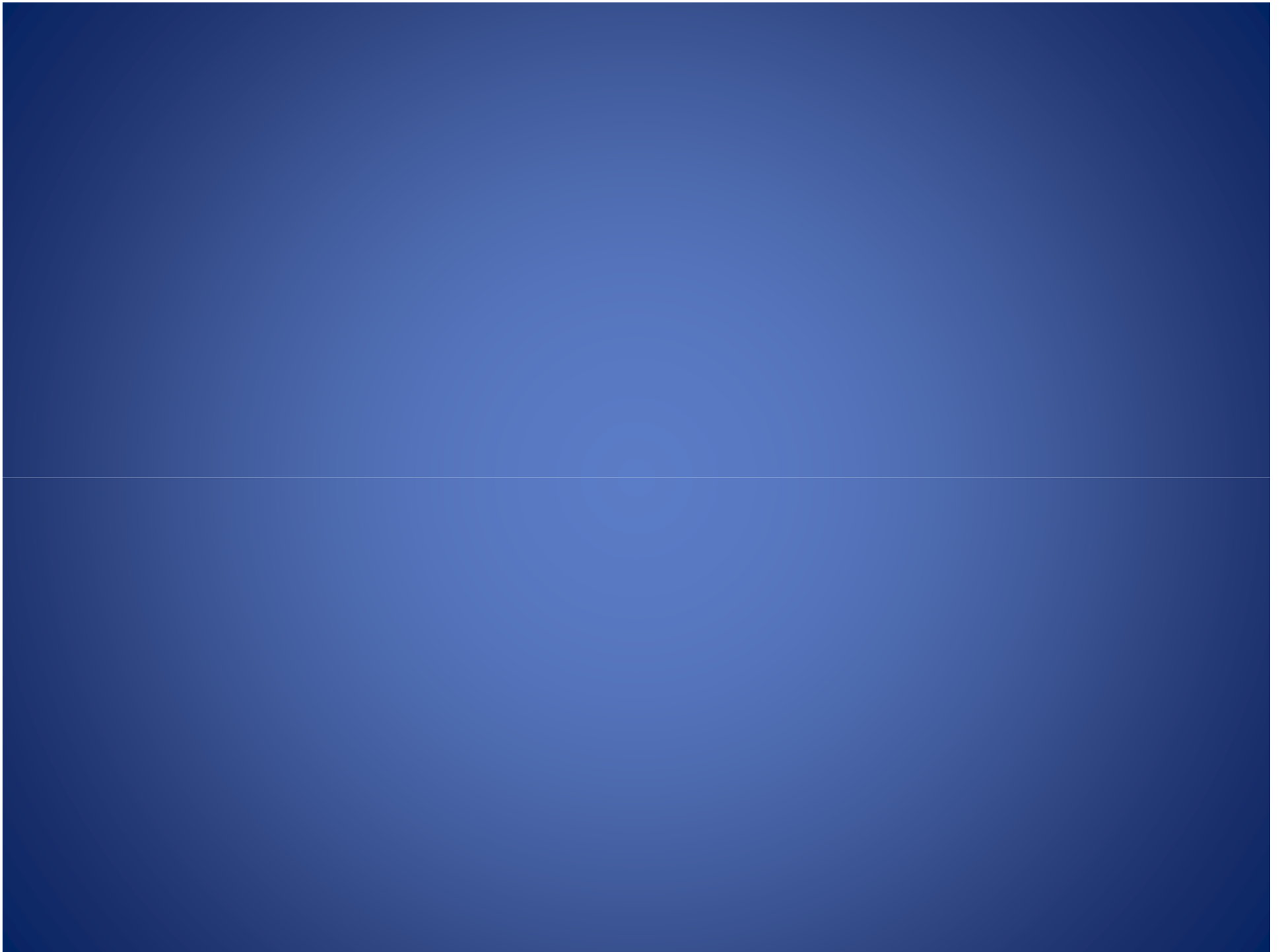
Score de qualité de vie

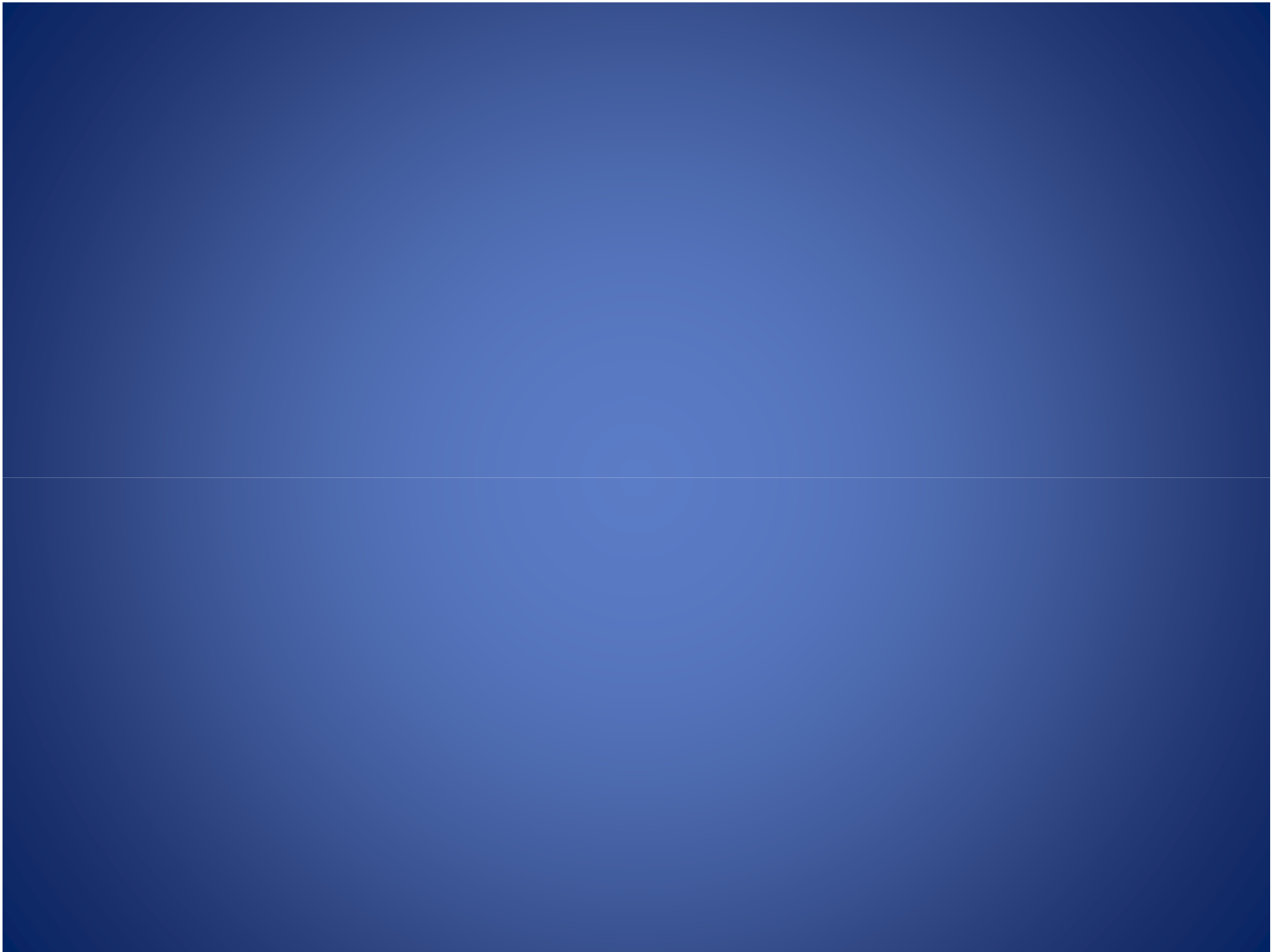
# Discussion (2)

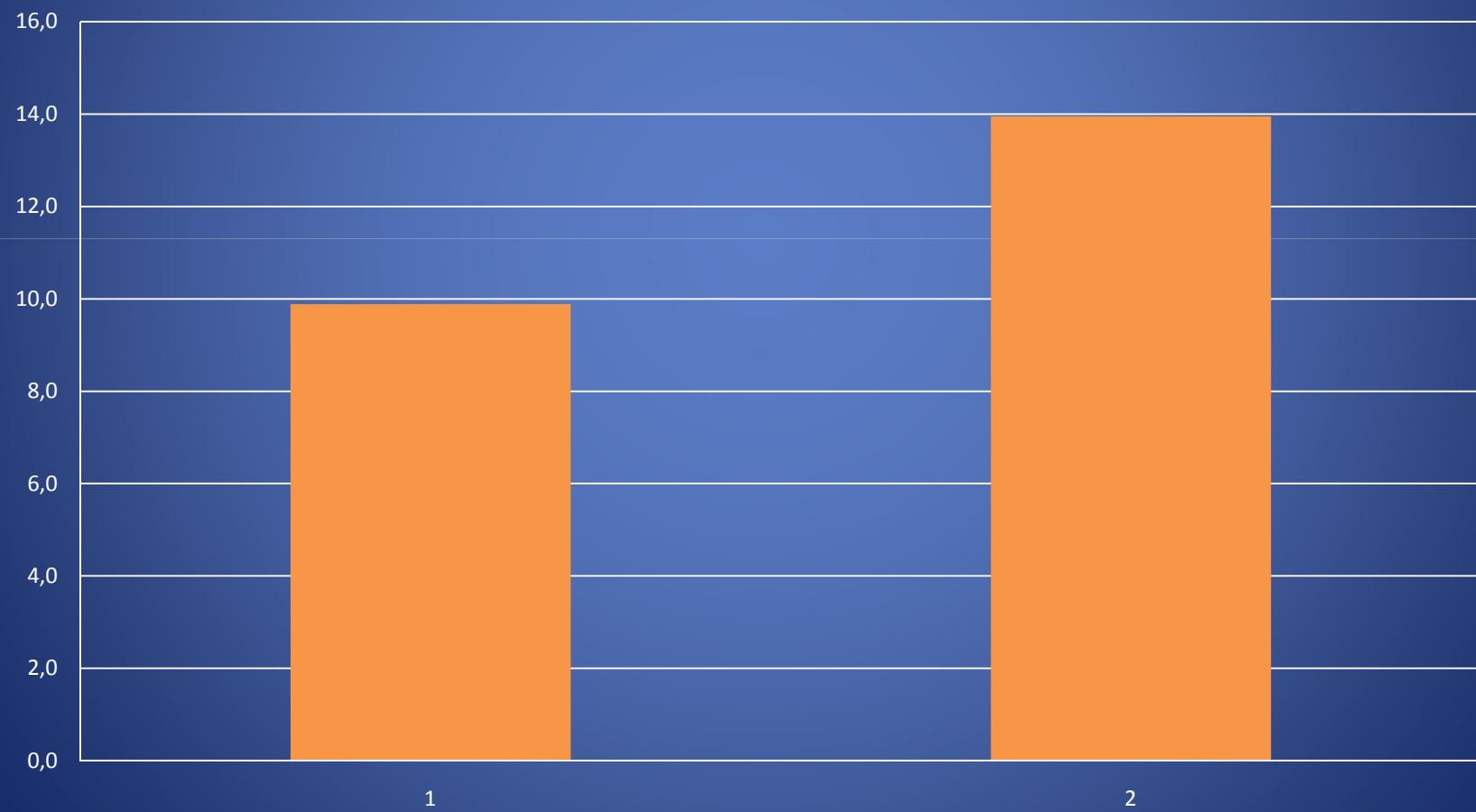
- SSP pertinente chez les jeunes enfants symptomatiques multi-transfusés
- Améliorer la prophylaxie infectieuse des patients/ vaccination anti-meningocoque et haemophilus B
- Entretenir une certaine vigilance des patients splénectomisés total tout au long de leur vie (rappels de vaccinations, antibiothérapie précoce en cas de syndrome fébrile, Oracilline ect ...)
- Par rapport au risque thrombotique à long terme suspecté , dépister précocément les facteurs de risques associés (polyglobulie ? dyslipidémie ect ....)



Problématique de la transition  
pédiatrie /adulte - hématologue/MT







# Présentation clinique et biologique (2)

*Eber et al, J Pediatr, 1990* proposent un classification

Forme de SH	Taux d'Hb	Taux de réticulocytes	N patients = 80	
asymptomatique	N	N	1 (1,5 %)	
minime	11 - 15 g/dL	3 % - 6 %	30 (37,7 %)	20-30%
modérée	8 - 11 g/dL	6 % - 10 %	46 (57,5 %)	60-70%
sévère	6 - 8 g/dL	> 10 %	2 (2,5 %)	< 10 %
Très sévère	< 6 g/dL	> 10 %	1 (1,5 %)	

Habituellement, même expression phénotypique au sein d'une même famille mais modulation possible par la coexistence d'une autre anomalie hématologique (déficit G6PD, Hétérozygotie S ....)

# Splénectomie totale (1)

- N = 50
- taux d'Hb moyen avant intervention : 9,9 g/dL (6,7 à 13 g/dL)
- Hb 6 à 8 g/dL = n 10 - 8 à 11 g/dL = n 30 - > 11 g/dL = n 10
- taux de rétic moyen avant intervention : 400 000 / mm<sup>3</sup> (250 000 à 960 000 / mm<sup>3</sup>)
- Toutes réalisées après 1990
- 9/25 transfusés avant 1 an (1 à 5) - 12/25 après 1 an
- 16/ 50 ont une lithiase diagnostiquée avant la STT (diagnostiquée entre 4 et 10 ans) et 2 cholécystectomies avant SST
- 22 pour retentissement sur la qualité de vie / 14 pour lithiase / 14 pour SM / 8 Ictère / 6 pour déglobulisations / 12 pour un seul motif (SM, lithiase)

# Splénectomie totale (2)

- 14 laparoscopies / 36 laparotomies
- 20 cholécystectomies concomitantes
- Age moyen de la chirurgie : 8,4 ans (4,5 ans à 15 ans)
- taux d'Hb moyen après intervention : 13,9 g/dL ( 12,5 à 18 g/dL)
- taux de rétic moyen après intervention : 105 000/ mm<sup>3</sup> ( 50 000 à 150 000 / mm<sup>3</sup>) - Taux de bili T : 30 μmol/l
- taux de plaq moyen après intervention : 550 000/ mm<sup>3</sup> (350 000 à 700 000)
- Vaccination anti-pneumococcique : 100 %
- Vaccination anti-méningococcique : 24 % (12/50)
- 8/50 : pas d'amélioration de l'activité physique
- 8/30 (26 %) : lithiase secondaire (1 à 6 ans post STT)
- Antibio-prophylaxie par Oracilline en post opératoire : 100%
- Durée de l' antibio-prophylaxie : 1 à 14 ans (moyenne 5 ans) et 50 % sont toujours en cours
- Recul moyen de suivi 6 ans (1 à 14 ans)

# Splénectomie partielle (2)

- 6 laparoscopies / 39 laparotomies
  - 10 cholécystectomies concomittantes
  - Age moyen de la chirurgie : 4,9 ans (1,5 ans à 13 ans)
  - Volume moyen de rate restant en place 1/4
  - taux d'Hb moyen après intervention : 11,7 g/dL ( 9 à 14 g/dL)
  - taux de rétic moyen après intervention à 1 an : 280 000/ mm<sup>3</sup> ( 150 000 à 580 000 / mm<sup>3</sup>) - taux de Bili T : 60
- 
- taux d'Hb moyen après intervention à 5 ans : 11,7 g/dL ( 8,8 à 14,9 g/dL)
  - taux de rétic moyen après intervention : 305 000/ mm<sup>3</sup> ( 120 000 à 670 000 / mm<sup>3</sup>) - taux de Bili T : 67
- 
- taux d'Hb moyen après intervention à 10 ans : 11,7 g/dL ( 9 à 14 g/dL)
  - taux de rétic moyen après intervention à 10 ans : 320 000/ mm<sup>3</sup> ( 220 000 à 500 000 / mm<sup>3</sup>) - taux de Bili T : 67

# Splénectomie partielle (1)

- N = 45
- taux d'Hb moyen avant intervention : 8,7 g/dL (6 à 11 g/dL)
- Hb 6 à 8 g/dL = n12 - 8 à 11 g/dL = n25 - > 11 g/dL = n2
- taux de rétic moyen avant intervention : 360 000 / mm<sup>3</sup> (50 000 à 780 000 / mm<sup>3</sup>)
- Toutes réalisées après 1990
- 28/45 (62 %) transfusés avant 1 an (1 à 10) - 29/45 (64 %) après 1 an (1 à 7)
- 10/ 45 (22 %) ont une lithiase diagnostiquée avant la STT (diagnostiquée entre 3 et 12 ans) et 4 cholécystectomies avant SSP
- 21 pour retentissement sur la qualité de vie / 2 pour lithiase / 21 pour SM / 8 Ictère / 16 pour déglobulisations / 15 pour 1 seul motif (deglobulisation)

- Vaccination anti-pneumococcique : 100 %
- Vaccination anti-méningococcique : 24 % (12/50)
- 7/30 (23 %) : lithiase secondaire (4,5 à 8 ans post STT)
- Antibio-prophylaxie par Oraciline en post opératoire : 100%
- Durée de l' antibio-prophylaxie : 0,5 à 8 ans (moyenne 1,5 ans)
- Recul moyen de suivi 6,6 ans (1 à 14 ans)
- Totalisation splénectomie : 8/45 soit 18 %
  
- Sepsis = 0
- Thrombose : 2 / 50 parents splénectomisée (0,05 %)