

LA SPLENECTOMIE DANS LES ANEMIES HEMOLYTIQUES CONSTITUTIONNELLES : A PROPOS DE 82 CAS TUNISIENS

Raouf Hafsia*, Sami Zriba*, Emna Gouider*, Naouel Ben Salah, Wejdane Borji, Abdejelil Zaouche**

*Service d'Hématologie biologique Hôpital Aziza Othmana - Tunis

**Service de chirurgie Hôpital Charles Nicole - Tunis

R. Hafsia, S. Zriba, E. Gouider, N. Ben Salah, W. Borji, A. Zaouche
LA SPLENECTOMIE DANS LES ANEMIES HEMOLYTIQUES
CONSTITUTIONNELLES : A PROPOS DE 82 CAS TUNISIENS

R. Hafsia, S. Zriba, E. Gouider, N. Ben Salah, W. Borji, A. Zaouche
SPLENECTOMY IN HEREDITARY HEMOLYTIC ANEMIA : 82
TUNISIAN CASES

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°05) : 323 - 327

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°05) : 22 - 27

RÉSUMÉ

Pré-requis : La splénectomie est parfois indiquée dans les anémies hémolytiques constitutionnelles. Des complications graves peuvent survenir en post splénectomie.

But : Analyser les indications de la splénectomie type d'anémie, et évaluer son rendement.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur 31ans et portant sur 82 patients suivis pour une anémie hémolytique constitutionnelle : 17 bêta thalassémies majeures, 17 bêta thalassémies intermédiaires, 33 drépano-thalassémies, et 15 sphérocytoses héréditaires. Les paramètres clinico-biologiques sont analysés avant et après splénectomie pour chaque type d'anémie.

Résultats : La splénectomie: Hypertransfusion dans les thalassémies majeures et les sphérocytoses héréditaires ; hypersplénisme et splénomégalie volumineuse dans les thalassémies intermédiaires; séquestration splénique aigue et hypersplénisme dans les drépano-thalassémies. La splénectomie est suivie d'un arrêt des transfusions dans les sphérocytoses héréditaires (100%), les drépano-thalassémies(90%), et les thalassémies intermédiaires (75%) et d'une réduction transitoire des besoins transfusionnels dans les thalassémies majeures. Les complications en post splénectomie sont multiples : Hyperplaquettose, thromboses et infections.

Conclusion : La splénectomie est indiquée, dans les anémies hémolytiques constitutionnelles. Elle doit assurer une réduction notable, voire une annulation des besoins transfusionnels.

SUMMARY

Background: Splenectomy is frequently advised in hereditary hemolytic anemia. Severe complications could occur after splenectomy.

Aim: To provide the indication and benefit of splenectomy

Methods: clinical and biological patterns were performed in a retrospective study of 82 patients: 17 homozygous beta thalassemia, 17 thalassemia intermedia, 33 heterozygote HbS / beta thalassemia and 15 hereditary spherocytosis.

Results: Splenectomy was performed for: Hypertransfusion in homozygous thalassemia, hereditary spherocytosis; hypersplenism in Thalassemia intermedia and splenic sequestration in heterozygote HbS / beta thalassemia. The benefit of splenectomy was proved in hereditary spherocytosis (100%), heterozygote HbS / beta thalassemia (90%) and thalassemia intermedia (75%); nevertheless in homozygous beta thalassemia. Post splenectomical complication are often thrombocytosis, thrombosis and infections.

Conclusion: Splenectomy should be performed in hereditary hemolytic anemia to reduce and avoid transfusion.

MOTS - CLÉS

Anémies hémolytiques constitutionnelles, splénectomie, transfusion, complications

KEY - WORDS

hereditary hemolytic anemia, splenectomy, transfusion, complications

أستئصال الطحال خلال فقر الدم الإنحلالي البنيوي. دراسة حول 82 حالة تونسية.

الباحثون : حفصي . ر - زريبي . س - قويدر . أ - بن صالح . ن - برجى . و - زاوش . ع .

الهدف من هذه الدراسة هو تحليل دواعي أستئصال الطحال وتقييم إنجازات هذه العملية . تشتمل دراستنا على 82 حالة وقع تجميعها خلال 31 سنة . أهم مضاعفات هذه العملية هي الارتفاع في عدد الصفيحات، الخثار والتعفن . نستنتج أن أستئصال الطحال يكتسي أهمية كبرى خلال الإصابة بفقر الدم الإنحلالي البنيوي فهو يؤمن التخفيض وحتى الإستغناء عن عملية نقل الدم .

الكلمات الأساسية : فقر الدم الإنحلال البنيوي - أستئصال الطحال - نقل الدم - مضاعفات .

Les anémies hémolytiques constitutionnelles sont des affections génétiquement déterminées, caractérisées par des états d'hyperhémolyse secondaires à des mécanismes divers: anomalies de membrane, de l'hémoglobine (Hb) ou des enzymes du globule rouge. La splénectomie n'est pas systématique et est proposée classiquement en cas d'augmentation des besoins transfusionnels. Des complications peuvent survenir en post splénectomie et mettre en jeu la vie des patients.

Nous proposons, dans ce travail, d'analyser les indications de la splénectomie, d'évaluer son rendement et ses complications.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur 31 ans, et portant sur 82 patients (45 hommes et 37 femmes) suivis pour une anémie hémolytique constitutionnelle. Il s'agit de 34 cas de thalassémies; 17 bêta thalassémies majeures et 17 bêta thalassémies intermédiaires, de 33 drépano-thalassémies, et 15 cas de sphérocytoses héréditaires. Plusieurs paramètres, se rapportant à la splénectomie, sont étudiés dans les différents types d'anémies: Indications, âges, besoins transfusionnels, le gain en hémoglobine et les complications. Les résultats des variables sont exprimés par la médiane et les extrêmes, la comparaison des moyennes par le test de Mann-whitney et l'étude de la survie par la méthode de Kaplan Meyer.

RESULTATS

La majorité de nos patients sont originaires du Nord (60%) et 47 % d'entre eux sont issus d'un mariage consanguin. L'âge moyen est de 27.7 ans (7-54). L'indication de la splénectomie varie en fonction du mécanisme de l'anémie (tableau N°1). Elle a été pratiquée dans les drépano-thalassémies, et les thalassémies compliquées d'hypersplénisme défini par une

thrombopénie à 70000/mm³ (30000 à 110000/mm³) et un taux d'Hb inférieur à 6g/dl (4- 5.9) ; dans les sphérocytoses héréditaires et les bêta thalassémies majeures traitées par un régime hypertransfusionnel; et dans les thalassémies intermédiaires présentant une splénomégalie volumineuse. Une splénectomie, associée à une cure de lithiases vésiculaires, a été indiquée chez des patients présentant un taux moyen d'Hb de 8g/dl.

Des complications hématologiques en post splénectomie, telles qu'une hyperplaquettose, dont le taux moyen est de 700000/mm³ (500000- 1100000/mm³) et une « hyperleucocytose » pouvant dépasser 20000/mm³ en rapport avec une érythroblastémie, sont répertoriés respectivement dans 80 % et 76% des cas. Des thromboses veineuses profondes des veines portes, spléniques et iliaques sont notées dans les dix premiers jours en post splénectomie (5.7 %). Les infections graves sont répertoriées, dans un délai de 7 à 13 ans (10.3 %). Il peut s'agir d'ostéomyélites, de méningites, de septicémies graves et de pneumopathies.

La survie cumulée des patients sans chute du taux de l'Hb au dessous de 9g/dl (p<0.001) est résumé dans la figure 1.

DISCUSSION

Les anémies hémolytiques constitutionnelles peuvent se compliquer, au cours de leur évolution, d'un accroissement des besoins transfusionnels en rapport avec une augmentation du volume de la rate. La splénectomie pourrait permettre une élévation du taux de l'Hb circulante.

Cependant, d'autres indications sont répertoriées. Elles varient en fonction du type d'anémie (1) :

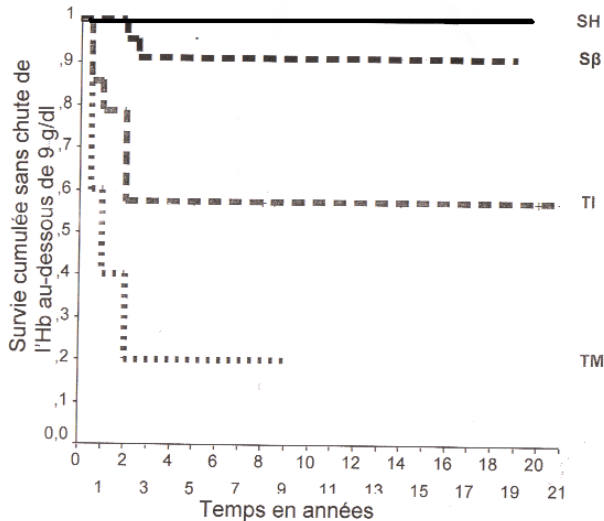
Dans la sphérocytose héréditaire, la majorité de nos patients ont subi une splénectomie pour hypertransfusions (60%) ; le reste à

Tableau 1 : Résultats de la splénectomie en fonction des phénotypes

Phénotypes	SH	S/Bthal	TM	TI
Nbre cas	15	33	17	17
Indication (%)				
Hyper-Transfusion	60		70	
Hypersplénisme		52	30	47
Rate Volumineuse		9		47
Systématique	40			
Séquestration aigue		30		
Lithiase Vésiculaire		9		6
Age Splénectomie (an)	15.4 (5-31)	14.9 (5-34)	6.8 (2-11)	20.5 (6-45)
Hb pré Splénectomie (g/dl)	7.8 (5-12)	7.1 (4-8)	5.6 (3.5-7)	6.7 (3.5-9)
Hb post Splénectomie (g/dl)	13.6 (12-15)	9.8 (8-13)	7.9 (5-11)	9.5 (7-11)
Gain Hb (g/dl)	5.8 (4- 8)	3 (1.9-3.5)	2.3 (1-3)	2.8 (1-6.5)
	(p=0.001)			
Transfusion pré Splénectomie (CGR/an)	8 (5-16)	(p=0.001)	(p=0.001)	(p=0.001)
(Nbre %)	(40%)	6 (2-24)	14.4 (8-21)	8 (6-10)
Transfusion post Splénectomie (CGR/an)	0	(75%)	(100%)	(47%)
(Nbre %)	(100%)	0	9.5 (1-16)	2.1 (0-5)
Survie avec Hb>9g/dl (P< 0.001)	100%	(98%)	(100%)	(47%)
	(15ans)	(15 ans)	(5 ans)	(5 ans)

titre systématique comme le préconisent certains auteurs(2). Il existe actuellement un consensus, basé sur des critères clinico-biologiques, qui stipule que la splénectomie n'est indiquée qu'en cas d'accroissement des besoins transfusionnels et que l'abstention est de règle dans les formes latentes(3).

Figure 1 : Survie cumulée sans chute de l'Hb<9g/dl



Abréviations: Hb=Hémoglobine; SH=Sphérocytose héréditaire
SB=Drépano thalassémie TI=thalassémie intermédiaire
TM=Thalassémie majeure

Dans la thalassémie majeure, l'augmentation progressive des besoins transfusionnels constitue la première manifestation d'hypersplénisme. Ce dernier constitue la principale indication de la splénectomie (4). L'hypersplénisme peut être favorisé par les régimes transfusionnels insuffisants (Hb < 10g/dl). Pionelli S. (5) préconise la splénectomie quand les besoins dépassent 200 ml/ kg /an. Dans notre série, les motifs de la splénectomie étaient essentiellement l'hypertransfusion et l'hypersplénisme. Dans la thalassémie intermédiaire, ce sont l'hypersplénisme et l'hématopoïèse extramédullaire qui prédominent (6). Dans notre série, 8 cas ont été splénectomisés pour hypersplénisme et 8 autres pour une splénomégalie volumineuse.

Dans la drépano-thalassémie, les séquestrations spléniques aiguës et répétées, ont constitué l'indication principale de la splénectomie surtout quand le taux d'Hb est < 6 g /dl (7). L'hypersplénisme en est la seconde indication. Dans notre série, l'indication de la splénectomie était l'hypersplénisme et les crises de séquestration aiguë.

L'âge des patients au moment de la splénectomie est généralement différé après 5 ans et varie en fonction du mécanisme de l'anémie.

Dans la sphérocytose héréditaire, l'âge de la splénectomie varie de 2 à 64 ans. (8,9). Dans notre série, il est en moyenne de 15.4 ans avec des extrêmes allant de 5 à 31 ans.

Dans la thalassémie majeure, l'hypersplénisme survient habituellement entre 6 et 8 ans. (10,11). L'âge de nos patients, au moment de la splénectomie, était de 7 ans avec des extrêmes de

2-11 ans comme dans les séries de la littérature (12,13). Certains patients sont splénectomisés avant 5 ans (5 cas dans notre série).

Dans la thalassémie intermédiaire l'hypersplénisme survient plus tard dans la vie, au cours de la deuxième ou troisième décennie (14). Dans notre série, l'âge de la splénectomie était tardif (20.5 ans) avec des extrêmes de 6 à 45 ans.

Dans la drépano-thalassémie l'âge de la splénectomie est variable. Dans notre série, il était tardif, à 15 ans avec des extrêmes de 5 à 34 ans. 40 % des patients étaient âgés de moins de 10 ans contre 30 % dans d'autres séries (15,16).

Classiquement, la splénectomie est totale et les résultats varient selon le mécanisme de l'anémie. Dans notre série, le rendement de la splénectomie a été excellent dans la sphérocytose héréditaire où elle a permis un gain substantiel en Hb de 5.48g/dl, une élévation de l'Hb à 13.6 ± 1.2 (p=0.001) et l'annulation des transfusions. Aucune récurrence de l'anémie n'a été constatée durant 10 ans. Des résultats comparatifs sont relevés dans la littérature (3,9). L'échec de la splénectomie serait dû à la présence de rates surnuméraires (21).

De même, chez nos patients drépano-thalassémiques, elle a été aussi bénéfique et a permis un gain en Hb de 2.7 g/dl et un arrêt total des transfusions, surtout en cas d'hypersplénisme. Le résultat est comparable aux autres séries où on a noté une diminution des besoins transfusionnels dans 60 à 81 % des cas (7,15), et des crises vaso-occlusives (22,23).

La splénectomie était bénéfique pour les patients thalassémiques intermédiaires. Elle a permis un gain en Hb de 2.8 g/dl et l'arrêt des transfusions dans 75 % des cas, surtout, en cas d'hypersplénisme. Dans les autres séries de la littérature, le gain en Hb est moindre (autour de 1.8 g /dl)(14).

Dans la thalassémie majeure, les résultats sont moyens. Dans notre série, la splénectomie a permis d'obtenir un gain provisoire en Hb de 2.3 g/dl et une réduction moindre des besoins transfusionnels (34%). Il en est de même des autres séries (11,24). Selmi H. et Nouri A. (13,17) ont préconisé la splénectomie partielle avec conservation de plus de 50 % du tissu de la rate (2 cas de notre série) ou subtotalaire (conservation de moins de 50 % de la rate) pour pouvoir intervenir tôt dans la vie, préserver la fonction de la rate et éviter les risques infectieux (16,18).

Ces techniques ont permis une diminution franche de l'hémolyse et un gain substantiel en Hb, essentiellement, au cours de la sphérocytose héréditaire (gain de 3 g /dl) (19,20) et des drépano-thalassémies (gain de 2,5 g/dl)(16). Le gain a été moins important (1.8 g/dl) au cours des thalassémies majeures. L'étude de la survie des malades avec un taux d'Hb supérieur à 9 g/dl au-delà de 5 ans (p <0.001) a montré qu'elle était meilleure dans la sphérocytose héréditaire (100%) et la drépano-thalassémie (90%). Elle était moyenne dans la thalassémie intermédiaire (57%) et médiocre dans les TM (20%). Les complications, en post splénectomie, sont multiples: Hématologiques infectieuses et thrombotiques. Parmi les complications hématologiques, on a relevé une hyperleucocytose variant de 10 000 à 20 000 /mm³ en rapport avec une érythroblastémie (60-70%).

L'hyperplaquettose était observée dans 70% des cas (25). Dans

notre série, elle a été notée dans 80% des cas avec des taux de plaquettes supérieurs à 700000/mm³ parfois dépassant 10 *6 cellules/mm³. Elle peut être présente dès le 5^{ème} jour et atteindre un pic entre la 2^{ème} et 3^{ème} semaine. Les plaquettes peuvent revenir à un taux normal, après un mois, ou rester élevées pendant plusieurs mois (26). Les complications thrombotiques varient de 1 à 10% selon les séries (27, 28,29). Dans notre série, les complications thromboemboliques étaient présentes durant les 10 premiers jours suivant la splénectomie (5.7%). La corrélation entre la thrombocytose et la thrombose n'a pas été démontrée (26). Un traitement préventif, à base d'anti-agrégant plaquettaire, bien qu'il soit controversé, peut être prescrit quand le taux de plaquettes est supérieur à 700.000/mm³. La fréquence des infections chez les patients splénectomisés est reconnue depuis 1952. Le risque infectieux peut être multiplié par 14 à 45 fois, selon la pathologie causale (30). Dans notre série, la fréquence des épisodes infectieux était de 10.3%. Elle est moindre dans la Littérature (4 à 8 %). Le délai d'apparition est variable, en moyenne entre 7 et 10 ans. Les

agents responsables sont, en premier, le pneumocoque (31), suivi par le streptococcus pneumoniae (50%) et d'autres tels que H. Influenza, neisseria méningitis... (32). La fréquence de ces complications infectieuses graves ont justifié un traitement préventif par des vaccins correspondants (31,33) et une pénicillothérapie au long cours (34,35,36,37).

CONCLUSION

La splénectomie, constitue, une indication incontournable dans les anémies hémolytiques constitutionnelles compliquées d'hypersplénisme, d'une splénomégalie volumineuse ou d'hypertransfusion. Le meilleur rendement est obtenu dans la sphérocytose héréditaire et la drépano-béta thalassémie suivi par les thalassémies intermédiaires. Il est mauvais dans les thalassémies majeures.

Cependant, des mesures prophylactiques, telles que les vaccinations et pénicillothérapie au long cours, doivent être prises, pour prévenir les infections surtout à pneumocoques, hémophilus et méningocoques.

RÉFÉRENCES

1. Weatherall DJ, Provan AB. Red cells I: inherited anaemias. The Lancet 2000; 355:1169-75.
2. M de Montalembert. Transfusion des patients atteints d'hémoglobinopathies. Clin Biol 2000; 7:553-8.
3. Bolton-Maggs PHB, Stevens RF, Dodd NJ, Lamont G, Tittensor P, King MJ on behalf of the General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. Br J Haematol 2004; 126:455-74.
4. Rund D, Rachmilewitz E. Thalassaemia. N Engl J Med 2005; 353:1135-46.
5. Piomelli S. The management of patients with Cooley's anemia : transfusions and splenectomy. Semin Hematol 1995; 32:262-8.
6. Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassaemia intermedia: Revisited. Blood Cells Mol Dis 2006; 37:12-20.
7. Al-Salem AH, Naserullah Z, Qaisaruddin S, Al-Abkari H, Al-Faraj A, Yassin YM. Splenic complications of the sickling syndromes and the role of splenectomy. J Pediatr Hematol Oncol 1999; 21:401-6.
8. Weatherall DJ. ABC of clinical haematology: the hereditary anaemias. BMJ 1997; 314:492-6.
9. Bader-Meunier B, Gauthier F, Archambaud F, Cynober T, Miélot F, Dommergues JP, Warszawski J, Mohandas N, Tchernia G. Long-term evaluation of the beneficial effect of subtotal splenectomy for management of hereditary spherocytosis. Blood 2001; 97:399-403.
10. Koffi KG, Sanogo I, Toure AH, Allangba OT, N'dri Oka D, Aguehoude C, Sangare A. Indications des splénectomies au cours des hémoglobinopathies majeures: à propos de 21 cas. Méd Afr Noire 2000; 47:426-9.
11. Cario H, Stahnke K, Sander S, Kohne E. Epidemiological situation and treatment of patients with thalassaemia major in Germany: results of the German multicenter ,-thalassaemia study. Ann Hematol 2000; 79:7-12.
12. Aessopos A, Farmakis D, Defteres S, Tsironi M, Polonifi A, Moysakakis I, Diamanti Kandaraki E, Papalambros E. Cardiovascular effects of splenomegaly and splenectomy in ,-thalassaemia. Ann Hematol 2005; 84:353-7.
13. Selmi H, Khila M, Khelif A, Nabli S, Essoussi AS. Evaluation des résultats de la splénectomie partielle au cours de la ,-thalassémie homozygote. À propos de 27 cas. Rev Maghr Pédiatr 2001:241-5.
14. Girot R. Thalassémies chez l'enfant. Pédiatrie, Paris: Encycl Méd Chir; 1999; 4-080-A-30.
15. Adekile A, Akar N, Ayyash K, Saldanha W, Prakash B. Indications for splenectomy among children with sickle cell disease in Kuwait. Kuwait Med J 2002; 34:33-5.
16. Svarch E, Nordet I, Valdés J, González A, Machin S, de la Torre E. Partial splenectomy in children with sickle cell disease. Haematologica 2003; 88:222-3.
17. Nouri A, de Montalembert M, Revillon Y, Girot R. Partial splenectomy in sickle cell syndromes. Arch Dis Child 1991; 66:1070-2.
18. Kimura F, Ito H, Shimizu H, Togawa A, Otsuka M, Yoshidome H, Shimamura F, Kato A, Nukui Y, Ambiru S, Miyazaki M. Partial splenic embolization for the treatment of hereditary spherocytosis. Am J Roentgenol 2003; 181:1021-4.
19. Petroianu A, Resende V, Da Silva RG. Late follow-up of patients submitted to subtotal splenectomy. Int J Surg 2006.
20. Buys Roessingh AS, de Lagausie P, Rohrllich P, Berrebi D, Aigrain Y. Follow-up of partial splenectomy in children with hereditary spherocytosis. J Pediatr Surg 2002; 37:1459-63.
21. Stoehr GA, Stauffer UG, Eber SW. Near-total splenectomy: a new technique for management of hereditary spherocytosis. Ann Surg 2005; 241:40-7.
22. Al-Salem AH, Qaisaruddin S, Nasserullah Z, Al Dabbous I, Abu Srair H, Al Jam'a A. Splenectomy and acute splenic sequestration crises in sickle cell disease. Pediatr Surg Int 1995; 11:26-8.
23. Habibi A, Khellaf M, Bachir D, Schaeffer A, Galactéros F,

- Godeau B. La séquestration splénique aiguë: une complication rare et grave des syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. A propos d'un cas. *Rev Med Inter* 2005; 26:339-42.
24. Kehila M, Khelif A, Kharrat H, Ennabli S, Abderrahim T. La splénectomie partielle au cours des thalassémies majeures (A propos de 19 cas). *J Chir (Paris)* 1994;131:99-103
25. Canatan D, Zorlu M, Bayir N, Erturk C, Dorak A, Oguz N, Balta N, Karadogan C. Thrombosis after splenectomy in patients with thalassemia. *Turk J Haemat* 2001; 18:259-63.
26. Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, Coppola R, Fiorelli G, Mannucci PM. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haemat* 2000; 111:467-73.
27. Kunin N, Desjardins JF, Letoquart JP, La Gamma A, Lebois E, Mambrini A. Thrombose mésentérique-portale après splénectomie hématologique. *J Chir* 1996; 133:453-8.
28. Petit P, Bret PM, Atri M, Hreno A, Casola G, Gianfelice D. Splenic vein thrombosis after splenectomy: frequency and role of imaging. *Radiology* 1994; 190:65-8.
29. Hassn AM, Al-Fallouji MA, Ouf TI, Saad R. Portal vein thrombosis following splenectomy. *Br J Surg* 2000; 87:362-73.
30. Vento S, Cainelli F, Cesario F. Infections and thalassaemia. *The Lancet* 2006; 6:226-33.
31. Brïgden ML, Pattullo A, Brown G. Pneumococcal vaccine administration associated with splenectomy: the need for improved education, documentation, and the use of a practical checklist. *Am J Hematol* 2000; 65:25-9.
32. Condon RJ, Riley TV, Kelly H. Invasive meningococcal infection after splenectomy. *BMJ* 1994; 308:792-3.
33. Chanet V, Lesens O, Laurichesse H, Beytout J. Infections chez l'adulte asplénique et prévention. *Médecine et maladies infectieuses* 2004; 34:493-8.
34. 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 :807-13.
35. Wright J, Thomas P, Serjeant GR. Septicemia caused by salmonella infection: An overlooked complication of sickle cell disease. *J Pediatr* 1997; 130:394-9.
36. Lortan JE. Management of asplenic patients. *Br J Haematol* 1993; 84:566-9
37. Portier H, Beytout J. Antibiothérapie préventive pour le splénectomisé et l'asplénique. *Recommandations récentes. Médecine et maladies infectieuses* 2004; 34:S67-S68.