

Complications infectieuses des drépanocytaires en pédiatrie et leurs facteurs de risque Infectious complications in children with sickle cell disease and risk factors

Ranivoson AH¹, Andriatahina TN², Ratsimbazafy ABA³, Rabesandratana HMM³, Robinson AL¹

1. Centre Hospitalier Universitaire Mère Enfant Tsaralalàna Antananarivo
2. Service de Pédiatrie Centre Hospitalier de Référence de District Moramanga
3. Centre Hospitalier Universitaire Analakininina Toamasina

Auteur correspondant : Ranivoson AH

andrianina.rani@gmail.com

RESUME

Introduction : En Afrique, la drépanocytose demeure la maladie génétique la plus répandue. La moitié des enfants meurent avant l'âge de 5 ans. La mortalité et la morbidité chez les drépanocytaires sont surtout liées aux complications infectieuses. L'objectif de cette étude est de décrire les aspects épidémiologiques et cliniques des infections chez les drépanocytaires.

Méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective sur une période de 24 mois dans le service de Pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Analakininina de Toamasina.

Résultats : Parmi les 5 719 enfants âgés de 6 mois à 15 ans hospitalisés durant la période d'étude, 152 (2,6%) étaient drépanocytaires. Un syndrome infectieux a été retrouvé chez 56 patients dont 42,8 % des drépanocytaires hétérozygotes. Plus de la moitié des enfants avait entre 1 et 5 ans. Aucune mesure prophylactique n'a été retrouvée chez 55,3% des enfants drépanocytaires infectés. L'infestation par le plasmodium prédominait à 42,2%. Le facteur déterminant dans la survenue de ces infections était l'absence de mesures prophylactiques ($p=0,001$). L'évolution était favorable dans 94,6% des cas. Trois décès étaient enregistrés.

Conclusion : La généralisation des dépistages néonataux permet une identification et une prise en charge précoce de la maladie. Le renforcement des mesures prophylactiques est prioritaire pour éviter la survenue de complications infectieuses chez les drépanocytaires.

Mots clés : Drépanocytose, complications infectieuses, enfants

ABSTRACT

Introduction : In Africa, sickle cell disease remains the most common genetic disease. Half of the children died before 5 years old. Morbidity and mortality in sickle cell disease are related to infectious complications. The aim of this study is to describe epidemiological and clinical features of infections in sickle cell disease.

Methods : It is a retrospective descriptive study over a period of 24 months at the Pediatric ward of the University Hospital of Analankinina, Toamasina.

Results : Among 5 719 children from 6 months old to 15 years old, hospitalized during the study period, 152 (2,6%) had sickle cell disease. An infectious syndrome was seen in 56 children, 42,8% out of them were heterozygous. More than half of the children with sickle cell disease are from 1 to 5 years old. No prophylactic measure was found in 55,3% of the sickle cell children who are infected. Malaria accounts for 42,8% of the infections. Determinants in the occurrence of these infections was the absence of prophylactic measures ($p=0,001$). Clinical outcome was favorable in 94,6% of the case. 3 deaths were registered.

Conclusion : Generalizing neonates' screening allows an early identification and management of the disease. Enhancement of the prophylactic measures is a priority to avoid infectious complications in sickle cell disease.

Keywords: Sickle cell disease, infectious complications, children

INTRODUCTION

La drépanocytose est la plus fréquente des maladies génétiques au monde. Elle constitue un véritable problème de santé publique [1,2]. Elle est assez importante en Amérique du Nord et du Sud ainsi qu'en Inde [3]. Néanmoins, c'est en Afrique qu'elle demeure la maladie génétique la plus répandue, et où la moitié des enfants drépanocytaires meurent avant l'âge de 5 ans [2,4]. Cette pathologie est bien présente à Madagascar, même si elle est encore quelque peu négligée. Un programme de dépistage systématique à la naissance a vu le jour à Antananarivo au CHU Joseph Ravoahangy Andrianavalona en 2015. En dehors du dépistage néonatal, le test de diagnostic de la drépanocytose n'est surtout pratiqué qu'à la suite d'apparition de signes cliniques évocateurs. Aussi, devant une maladie infectieuse, la recherche d'un terrain drépanocytaire n'est pas un réflexe des personnels de santé. Des études menées en Afrique ont montré que les complications infectieuses sont la première cause de morbidité et de mortalité chez les drépanocytaires [5,6]. Ceci affirme sa gravité et donc la nécessité d'une étude approfondie sur le sujet. Une étude sur la drépanocytose a donc été réalisée dans un service de pédiatrie à Toamasina, une région prioritaire prise en charge par le programme national de Lutte Contre la Drépanocytose de Madagascar (LCDM). L'objectif de cette étude était d'évaluer le profil épidémiologique des infections chez les enfants drépanocytaires et de rechercher les facteurs favorisant ces infections.

METHODES

L'étude a eu lieu dans le service de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Toamasina. Toamasina est une ville portuaire de la Côte-Est de Madagascar, faisant partie de la région Atsinanana, ouverte sur l'Océan Indien. Elle est située à 360 kilomètres au Nord-Est de la capitale Antananarivo. Le climat est de type subéquatorial chaud et humide.

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective sur une période de 2 ans allant du 01 janvier 2012 au 31 décembre 2013.

Elle a inclus tous les enfants âgés de 6 mois à 15 ans drépanocytaires connus avec un test d'Emmel positif, admis dans le service de pédiatrie pour fièvre, avec ou sans foyer d'appel infectieux.

Les données ont été recueillies à l'aide des registres de consultation des malades et de leur carnet de santé puis enregistrées sur une base de données « Microsoft Excel 2013 ». L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel SPSS 16.0. La comparaison des proportions utilisait le test χ^2 . Le seuil de signification $p \leq 0,05$ a été retenu.

RESULTATS

Parmi les 5 719 enfants âgés de 6 mois à 15 ans hospitalisés durant la période d'étude, 152 soit 2,6% étaient drépanocytaires connus ou diagnostiqués drépanocytaires durant leur hospitalisation. Un syndrome infectieux était recensé chez 56 enfants, soit 36,8% des enfants drépanocytaires.

Le tableau I représente les caractéristiques des patients drépanocytaires infectés. La tranche d'âge de 1 à 5 ans représente 53,5% des enfants.

Tableau I : Caractéristiques des drépanocytaires infectés

	Effectif N= 56	Pourcentage %
Age en année		
< 1an	5	8,9
1 – 5 ans	30	53,6
6 – 10 ans	12	21,4
11 – 15 ans	9	16,1
Genre		
Masculin	32	57,1
Féminin	20	42,9
Statut vaccinal		
PEV complète	44	78,6
PEV incomplète	8	21,4
Type de drépanocytose		
Hétérozygote	24	42,9
Homozygote	19	33,9
Inconnu	13	23,2
Mesures prophylactiques		
Pas de prophylaxie	31	55,4
Acide folique	19	33,9
Acide folique + Pénicilline V	4	7,1
Acide folique + Pénicilline V + Vaccin anti-pneumococcique	2	3,6

Trois périodes pendant lesquelles les drépanocytaires étaient les plus exposés aux infections étaient notés : le mois de mars, le mois de mai à juin et le mois d'octobre (Figure 1). Le paludisme représente 42,8 % des infections, suivie de l'infection pulmonaire.

Des examens bactériologiques ont pu être réalisés chez 13 enfants : un examen du

liquide céphalo-rachidien, un examen cyto-bactériologique des urines, une coproculture ou un examen cyto-bactériologique des crachats. *Salmonella typhi* a été le germe le plus fréquemment identifié.

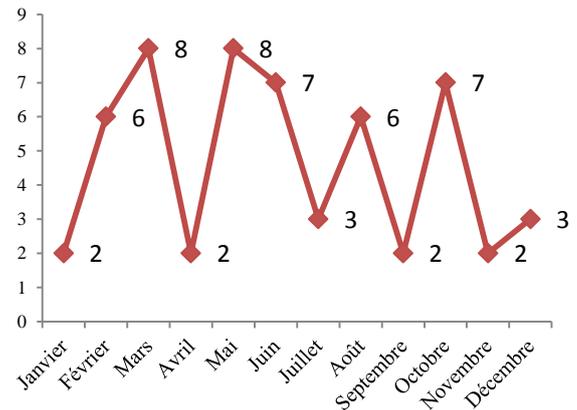


Figure 1 : Répartition des drépanocytaires infectés selon la période

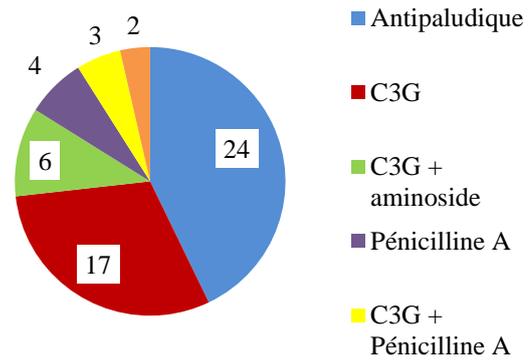
Concernant la thérapeutique, la transfusion sanguine a été effectuée dans 73,2 % des cas. Les antipaludiques constituaient le traitement le plus prescrit (42,8%), suivis des céphalosporines de 3^{ème} génération (Figure 2). Les 24 enfants qui ont présenté une infestation palustre ont tous reçu de la quinine en perfusion relayée par de l'artésunate associée à de l'amodiaquine. Si un enfant a reçu un antibiotique, l'antibiothérapie a été arrêtée dès que les examens paracliniques revenaient en faveur d'une infection virale. La durée d'hospitalisation variait de 2 à 20 jours. Trois décès ont été déplorés dont 2 dus au paludisme grave et le troisième suite à un choc septique.

La survenue des infections chez les drépanocytaires est représentée dans le tableau II.

Tableau II : Répartition des drépanocytaires selon le tableau clinique

	Effectif N= 56	Pourcentage %
Motif d'admission		
Toux	18	32,1
Pâleur	16	28,6
Fièvre isolée	11	19,6
Douleur abdominale	6	10,7
Crise convulsive	3	5,4
Douleur osseuse	2	3,6
Diagnostic		
Paludisme	24	42,8
Pneumopathie	18	32,1
Méningite	2	3,6
Ostéomyélite	2	3,6
Septicémie	1	1,8
Autres*	9	16,1
Germes identifiés		
<i>Salmonella typhi</i>	6	10,7
Pneumocoque	5	8,9
Staphylocoque	1	1,7
<i>Escherichia Coli</i>	1	1,7
Degré de l'anémie		
7 à 10 g/dl	37	66,1
4 à 7 g/dl	16	28,6
< 4g /dl	3	5,3

Les mesures de prophylaxie prises par les patients comprenaient l'administration d'acide folique, associée ou non à la pénicilline V et le vaccin anti-pneumococcique. L'absence de mesures de prophylaxie était le seul facteur associé à la survenue d'infection chez les drépanocytaires parmi les différentes variables étudiées

**Figure 2 :** Répartition des enfants selon les anti-infectieux prescrits

DISCUSSION

Le faible effectif de la population et le nombre très limité des examens bactériologiques représentent les limites de cette étude. Toutefois, elle permet déjà de donner des renseignements sur l'importance de cette pathologie, les germes rencontrés et d'en tirer des recommandations.

Les infections représentent 36,8% des admissions des enfants drépanocytaires dans cette étude. Ceci est similaire à l'étude réalisée au Congo où les infections ont concerné 36,6% des admissions des enfants drépanocytaires [5]. Douamba au Burkina Faso a trouvé une fréquence un peu moindre de 21,8% [7]. L'augmentation de la mortalité précoce en Afrique chez les enfants drépanocytaires est principalement due au risque accru d'infection [8].

Les 62,5 % des enfants drépanocytaires infectés étaient âgés de 6 mois à 5 ans. Ceci rejoint les données de la littérature [9-11]. Une asplénie fonctionnelle est présente chez 30% des enfants de 12 mois et 90% des enfants de 6 ans.

C'est pour cette raison qu'à cet âge, le risque d'infection par des bactéries encapsulées est élevé [12]. La crise vaso-occlusive favorise l'infection locale du fait de la stase veineuse qu'elle entraîne [13]. Les crises drépanocytaires sont déclenchées par l'hypoxémie qui survient dans certaines situations comme la déshydratation, le froid et l'humidité [14]. Les périodes de pic retrouvés dans notre série étaient le mois de mars coïncidant avec la saison chaude, rythmée par les cyclones, d'où le risque accru de déshydratation mais aussi d'infections dues à la stagnation d'eau. Les mois de mai-juin correspondent à la saison hivernale. Le mois d'octobre correspond au passage de la saison froide à la saison chaude. Ce changement climatique pourrait favoriser les infections.

D'autre part, 55,4% des enfants drépanocytaires infectés n'ont reçu aucune prophylaxie. Cela pourrait s'expliquer par l'ignorance des parents de l'existence de ces mesures. L'analyse statistique a confirmé que l'absence de mesures prophylactiques était significativement liée à la survenue des infections chez les patients. Eu égard à cette situation, il faudrait effectuer des activités d'Information Education Communication aux parents portant sur les différentes préventions. Il a également été noté que 3,6% des enfants seulement ont reçu l'association acide folique, pénicilline V et vaccin anti-pneumococcique. Ce faible taux pourrait être expliqué en partie par le coût élevé de pénicilline V et surtout du vaccin anti-pneumococcique qui est un vaccin payant en dehors des 3 premières doses à 6, 10 et 14 de vie. Les enfants drépanocytaires membres de l'association LCDM de Toamasina bénéficient

gratuitement de l'acide folique et du vaccin mais le stock reste très limité et occasionnel pour ce dernier. Aucun enfant n'a reçu par ailleurs de vaccination contre la fièvre typhoïde qui est pourtant recommandée chez les enfants drépanocytaires à partir de l'âge de 2 ans [15]. La réflexion sur l'introduction du vaccin contre la fièvre typhoïde dans le Programme Élargi de Vaccin du pays mériterait alors d'être soulevée et soutenue, particulièrement pour les populations à risque. Il est primordial de se rappeler de la place des autres vaccins hors PEV dans la prévention des infections chez les drépanocytaires. L'infestation par le plasmodium représente 42,8 % des cas des enfants drépanocytaires infectés. Les infections bactériennes ou virales présumées étaient de 57,1%. Ces résultats rejoignent ceux de Sangaré *et al.* qui ont trouvé la présence du paludisme chez 48% des cas et des infections bactériennes et virales dans 52% des cas [16]. En effet, le paludisme tient une place importante dans les infections des drépanocytaires. Il contribue à la majoration de la mortalité chez les patients drépanocytaires en Afrique. La déficience immunitaire rend ces enfants particulièrement vulnérables au paludisme [17-18]. Il serait primordial d'insister sur la prophylaxie anti-palustre surtout chez les drépanocytaires. La prédominance du paludisme dans ces résultats serait liée en grande partie à la forte endémicité de l'infestation plasmodiale à Toamasina.

Les infections des voies respiratoires étaient rencontrées dans 28,6% des cas. Sangaré *et al.* a retrouvé un taux de 61% de cette infection [16]. La prédominance des salmonelles (46,1%), pneumocoques (38,4%) dans cette série concorde

avec celui de Magnus qui a trouvé des pneumocoques (37,9%) et des salmonelles spp (32,7%). Staphylocoques et *E.coli* étaient moins rencontrés [17-19]. Par contre, Kizito a retrouvé une prédominance de *Staphylococcus aureus* (60%), *Streptococcus pneumoniae* à 6%, *Staphylococcus epidermidis* à 9% et des cas isolés de *Escherichia Coli* [18]. Une prédominance des enfants avec une anémie entre 7 et 10g/dl, soit 66%, a été dans la présente série contrairement à l'étude de Dikiaté qui a montré que 52% des enfants infectés avaient un taux d'hémoglobine entre 4 et 6g/dl [11]. Une bonne réponse thérapeutique à la céphalosporine de 3^{ème} génération a été trouvée dans 46,4% des cas. Chez 10,7% des enfants inclus, les infections répondaient à la pénicilline A. En effet, la quasi-totalité des germes identifiés étaient sensibles à la famille des bêta-lactamines.

L'évolution favorable dans 94,6% des cas dans cette étude est supérieure à celle de Dikiaté au Mali (80%) [11]. Les causes de décès étaient le paludisme grave dans 2 cas et le choc septique dans un cas.

Il s'avère que les mesures prophylactiques constituent un facteur très significatif impliqué dans l'infection chez les drépanocytaires. L'absence de mesures prophylactiques pourrait alors favoriser la survenue des infections chez ces enfants, soulignant une fois de plus l'intérêt d'insister auprès des parents sur les bénéfices que cela apporterait.

CONCLUSION

Les complications infectieuses constituent la cause principale de morbidité et de mortalité chez les enfants drépanocytaires de moins de 5 ans. Même si 23,2% des patients seulement ont bénéficié d'analyses bactériologiques, ces résultats pourraient déjà servir de guide quant aux antibiotiques à utiliser et les mesures préventives. Les complications infectieuses peuvent être prévenues par une meilleure hygiène, une prophylaxie anti-palustre, une antibioprofylaxie, une vaccination anti-pneumococcique et l'introduction du vaccin anti-salmonelle dans le PEV pour les populations à risque. Les associations telles que la LCDM devraient être soutenues pour que les enfants puissent bénéficier de ces traitements et des vaccins.

REFERENCES

1. Choudja CJ. Les enfants avec une drépanocytose – un mémento pour le pédiatre. *Paediatrica* 2012 ; 23(5) :16-9.
2. Aubry P, Gaüzère B-A. Hémoglobinoses. *Med Trop*. 2013.11p.
3. Tchokoteu PF. La drépanocytose de l'enfant : aspects cliniques et prise en charge. *Clinics in Mother and Child Health*. 2004;1(1):21-9.
4. Organisation Mondiale de la Santé. Drépanocytose : une stratégie pour la Région africaine de l'OMS : rapport du Directeur régional. Malabo – Guinée Equatoriale : 2010 [26 août 2014]. 11p. AFR/RC60/8. Disponible : <http://www.who.int/iris/handle/10665/1727>
5. Mabiala-Babela J-R, Nkanza-Kaluwako SAT, Ganga-Zandzou PS, Nzingoula S, Senga P. Causes d'hospitalisation des enfants drépanocytaires : influence de l'âge (CHU de Brazzaville, Congo). *Bull Soc Pathol Exot* 2005;98(5):392-3

6. Lantoudji S, Anani L, Ablet E, Zohoun I. Morbidité et mortalité drépanocytaire au Bénin. *Med Afr Noire*. 1991;38(8/9):569-74
7. Douamba S, Nagalo K, Tamini L, Traoré I, Kam M, Kouéta F *et al*. Syndromes drépanocytaires majeurs et infections associées chez l'enfant au Burkina Faso. *Pan African Med Journal* [en ligne]. 2017 [consulté le 12/09/2019]; 16(7) : 6pages. Consultable à l'URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5398225/>
8. Ramakrishnan M, Moïsi JC, Klugman KP, Iglesias JM, Grant LR, Mpoudi-Etame M, *et al* Increased risk of invasive bacterial infections in African people with sickle-cell disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;10:329-337.
9. Bardakdjian J, Wajcman H. Epidémiologie de la drépanocytose. *Rev Prat* 2004; 54(14):1531-3
10. Habibi A, Bachir D, Godeau B. Complications aiguës de la drépanocytose. *Rev Prat* 2004;54(14):1548-56
11. Diakité AA, Balilé H, Konaté I, Traoré A, Traore NL, Dicko FT *et al*. Infections bactériennes invasives chez l'enfant drépanocytaires à Bamako, Mali. *Rev Mali Infectiol et Microbiol* 2015;5:26-40
12. Schmugge M, Speer O, Ozsahin AH, Gabriele M. La drépanocytose en Suisse : physiopathologie, clinique. *Forum Med Suisse* 2008;8(33):582-6
13. Lesprit E, Reinert P. Prévention des infections chez l'enfant drépanocytaire. *Développement et Santé* [En ligne]. 2006 Août [consulté le 10/08/2015]. Consultable à l'URL : <http://devsante.org/base-documentaire/pediatrie/prevention-des-infections-chez-lenfant-drepanocytaire>
14. Beyeme-Owono M, Chiabi A. Physiopathologie et clinique de la drépanocytose chez l'enfant. *Clinics in Mother and Child Health* 2004;1(1):37-42
15. Haute Autorité de Santé. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2005.
16. Sangaré A, Sonogo I, Diop S. Profil infectieux chez le drépanocytaire. *Bull Soc Pathol Exot* 1997;90(5):339-41
17. Makani J, Komba AN, Cox SE, Oruo J, Mwamtemi K, Kitundu J, *et al*. Malaria in patients with sickle cell anemia: burden, risk factors, and outcome at the outpatient clinic and during hospitalization. *Blood* 2010;115:215-220
18. Kizito ME, Mworzi E, Ndugwa C, Serjeant GR. Bacteraemia in homozygous sickle cell disease in Africa : is pneumococcal prophylaxis justified ?. *Arch Dis Child* 2007;92:21-3
19. McAuley CF, Webb C, Makani J, Macharia A, Uyoga S, Daniel H, *et al*. High mortality from Plasmodium falciparum malaria in children living with sickle cell anemia on the coast of Kenya. *Blood* 2010;116:1663-1668.