

INFECTIONS CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT DREPANOCYTAIRES SENEGALAIS : ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

DIAGNE I. *, SOARES G.M.M.*, GUEYE A.**, DIAGNE-GUEYE ND.R.*, FALL L.*, N'DIAYE O.*, CAMARA B. *,
DIOUF S. *, FALL M. *

DIAGNE I., SOARES G.M.M., GUEYE A., DIAGNE-GUEYE ND.R., FALL L., N'DIAYE O., CAMARA B., DIOUF S., FALL M. Infections chez l'enfant et l'adolescent drépanocytaires sénégalais : aspects épidémiologiques

Dakar Médical, 2000, 45, 1, 55-58.

Accepté le 10 Avril 2000.

Résumé :

L'infection constitue l'un des principaux facteurs de morbidité et de mortalité dans les syndromes drépanocytaires majeurs (SDM), notamment dans l'enfance. Notre étude a pour objectif d'en dresser le profil épidémiologique chez les enfants et adolescents drépanocytaires sénégalais.

Nous avons effectué une analyse rétrospective de l'ensemble des dossiers d'une cohorte de patients porteurs de SDM (307 homozygotes SS, 13 hétérozygotes composites SC et 3 hétérozygotes composites Sβ+ thalassémie) suivis à l'Hôpital d'Enfants Albert Royer de Dakar (Sénégal) de janvier 1991 à décembre 1997. En outre, une sérologie VIH et une recherche de l'antigène HBs ont été systématiquement effectués chez les patients reçus en consultation dans le dernier trimestre de l'année 1997.

L'âge de nos patients variait entre 5 mois et 22 ans (médiane = 8 ans) et le sex ratio était de 1,02. Huit cent treize épisodes infectieux ont été diagnostiqués chez 184 patients (56%). Ils concernaient plus fréquemment les homozygotes SS (59 %) que les hétérozygotes composites SC (23 %, $p = 0,04$). Les localisations O.R.L. et broncho-pulmonaires (respectivement 43% et 40 % des épisodes) étaient les plus fréquentes mais d'évolution généralement bénigne. Les méningites, les septicémies et les ostéomyélites n'ont été observées que chez les sujets SS avec des prévalences respectives de 1,0 %, 4,9 % et 9,8 % dans ce groupe. La sérologie VIH était négative chez les 155 patients testés dont 41% avaient été transfusés au moins une fois. La séroprévalence de l'antigène HBs, évaluée sur un échantillon de 104 patients était de 10,6% dans la population étudiée et de 6,0% chez les patients transfusés. Un accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* a été observé chez 9,6 % de nos malades. Il n'y avait aucun cas de neuropaludisme. Une cause infectieuse a été retenue dans 9 des 11 décès enregistrés.

Ainsi la prise en charge des infections occupe une place prépondérante dans le suivi des syndromes drépanocytaires majeurs en pédiatrie au Sénégal. Cependant, malgré les conditions socio-économiques défavorables, les infections graves sont comparables à celles décrites en Europe, probablement en rapport avec une assez bonne tolérance de la drépanocytose avec haplotype Sénégal. L'absence de séropositivité pour le VIH et la séroprévalence peu élevée de l'antigène HBs chez les patients transfusés dans notre série sont attribuées à une relative faible prévalence de l'infection VIH et une assez bonne sécurité transfusionnelle au Sénégal.

Mots-clés : Drépanocytose, Infections, VIH, Antigène HBs.

INTRODUCTION

Les syndromes drépanocytaires majeurs sont associés à une morbidité et une mortalité importantes. Leur tolérance est variable selon l'haplotype, les haplotypes Sénégal et Arab-india étant considérés comme les mieux tolérés. Du fait de l'asplénie fonctionnelle, le sujet drépanocytaire est particulièrement exposé aux infections bactériennes qui jouent un rôle prépondérant dans la gravité de la maladie, notamment dans l'enfance.

DIAGNE I., SOARES G.M.M., GUEYE A., DIAGNE-GUEYE ND.R., FALL L., N'DIAYE O., CAMARA B., DIOUF S., FALL M. Infections in senegalese children and adolescents with sickle cell disease : epidemiological aspects.

Dakar Médical, 2000, 45, 1, 55-58.

Accepted April, 10th 2000.

Summary :

Infection is the main factor of morbidity and mortality in children with sickle cell disease (SCD). The objective of this study is to determine its epidemiologic outline in senegalese children and adolescents with SCD.

We retrospectively studied infection data in all the charts of a cohort of 323 patients with SCD (307 SS, 13 SC and 3 Sβ+ thalassemia) followed at Albert Royer children hospital from January 1991 to December 1997. Serum sampling was systematically made for HIV and antigen HBs serology in all patients we received in the last 3 months (October to December 1997).

Patients were aged from 5 months to 22 years (medium age = 8 years). 813 infection episodes were diagnosed, concerning 184 patients (56 per cent). SS patients were more affected (59 per cent) than the others (23 per cent, $p = 0,04$). ENT and broncho-pulmonary onsets were more frequent but had a generally benign course. Meningitis, septicemia and osteomyelitis were exclusively diagnosed in SS patients. Their prevalences in this group were respectively: 1.0 per cent, 4.9 per cent and 9.8 per cent. HIV serology was determined in 155 patients, including 41 per cent with blood transfusion antecedents. All tests were negative. HBs antigen was determined in 104 patients and seroprevalence was 7.7 per cent in the whole group and 6.0 per cent in patients with transfusion antecedents and 7.7 per cent for the others. *Plasmodium falciparum* malaria onset was observed in 9.6 per cent of our patients and there was no case of cerebral malaria. Infection was involved in 9 of the 11 cases of death.

Then infection constitutes the major problem in children and adolescents with SCD in Dakar. However prevalences of severe onsets are comparable to data in Europe despite our poor follow up conditions. Senegal haplotype may lead to a good tolerance of SCD. Negative HIV serology and low HBs antigen seroprevalence in transfused patients are attributed to a relatively low level of HIV prevalence in the general population and a good transfusion security in Senegal.

Key-words : Sickle cell disease, Infection, HIV, HBs antigen.

S'il ne présente pas de susceptibilité particulière aux infections virales en général, il reste exposé au risque d'infection par les virus de l'immunodéficience humaine (V.I.H) et des hépatites B et C du fait des nombreuses indications de la transfusion sanguine au cours de l'évolution de sa maladie.

Correspondance : Dr DIAGNE I. Chaire de Pédiatrie de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar - B.P. 5035 Dakar - Sénégal

* Chaire de Pédiatrie de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar - Hôpital d'Enfants Albert Royer Dakar - Sénégal

** Laboratoire de Bactériologie et Virologie CHU Aristide Le Dantec - Dakar

L'objectif de ce travail est de dresser le profil épidémiologique des infections dans une cohorte d'enfants et d'adolescents porteurs de syndromes drépanocytaires majeurs (SDM), suivis à l'Hôpital d'Enfants Albert Royer de Dakar (Sénégal).

PATIENTS ET METHODES

Notre étude comportait deux volets :

- une enquête rétrospective qui portait sur l'ensemble des dossiers de patients porteurs de SDM suivis à l'hôpital d'enfants Albert Royer de Dakar de janvier 1991 à décembre 1997. Pour chaque dossier nous avons relevé : l'âge, le sexe, le type d'hémoglobinopathie et le taux d'hémoglobine F(HbF), le statut vaccinal, les antécédents transfusionnels, l'âge de survenue, les localisations et les résultats des examens bactériologiques éventuels au cours des infections diagnostiquées ; la cause de décès retenue pour les issues fatales ;
- une enquête transversale qui consistait en un dépistage sérologique systématique du VIH et de l'antigène HBs chez tous les patients reçus en consultation dans la période du 1er Octobre au 31 Décembre 1997(3 mois).La sérologie VIH était effectuée par test d'agglomération au latex (kit CAPILLUS HIV1/HIV2, Cambridge Diagnostics, Irlande) et la recherche de l'antigène HBs par méthode immuno-enzymatique (kit MONOLISA Ag HBs, 2ème génération, laboratoires SANOFI, France). Les données recueillies ont été saisies et analysées sur informatique en utilisant le logiciel Epi-info version 6.0 du CDC d'Atlanta. Les tests utilisés sont le chi-2, le test de Fisher exact, et le coefficient de corrélation. Le seuil de significativité retenu est $p < 0,05$.

RESULTATS

A la date du 31 décembre 1997, 323 patients avaient été suivis dans notre cohorte, soit 1033 patients-années sur la période de 7 ans.

L'âge variait de 5 mois à 22 ans avec une médiane de 8 ans. 104 patients (32 %) sont âgés de 0 à 5 ans, 106 (33 %) de 6 à 10 ans, 81 (25 %) de 11 à 15 ans et 32 (19 %) de 16 à 22 ans. Cette population était constituée de :

- 307 homozygotes SS (95 %, âge médian = 8 ans),
- 13 hétérozygotes composites SC (4 %, âge médian = 9 ans)
- et 3 hétérozygotes composites S β + thalassémie (1 %) âgés de 2 ans (1 cas) et 6 ans (2 cas).

Ces patients résidaient essentiellement à Dakar ou sa banlieue (81%), plus rarement dans les autres régions du pays (19 %). Ils étaient issus de familles pauvres ou à revenus modestes dans la majorité des cas.

L'étude du statut vaccinal montrait que 65 % d'entre eux étaient complètement vaccinés pour le programme élargi de vaccination du Sénégal (BCG, DTCP, vaccins anti-rougeole et anti-amarille). Par contre les vaccins particulièrement recommandés chez le sujet drépanocytaire n'avaient été reçus que dans de très rares cas. Il s'agit des vaccins :

- anti-pneumococcique : 69 cas (21,4 %),
- anti-hépatite B : 33 cas (10,2 %),
- anti-typhique : 28 cas (8,7 %)
- et anti-Haemophilus influenzae b : 27 cas (8,5%).

Au cours des 7 ans de suivi nous avons diagnostiqué 813 épisodes infectieux, concernant 184 patients (56 %). La prévalence globale des infections était de 59 % chez les homozygotes SS contre 23 % chez les hétérozygotes composites SC ($p = 0,04$).

Les épisodes infectieux O.R.L. et broncho-pulmonaires représentaient respectivement 42,9 % (349 épisodes) et 40,2 % (327 épisodes) des infections. Leur évolution était bénigne dans la majorité des cas. Le nombre moyen d'atteintes O.R.L. par patient était de 1,4 chez les enfants de 0 à 5 ans contre 0,9 chez les autres ($p < 0,001$). Pour les localisations broncho-pulmonaires la moyenne des épisodes infectieux était de 1,3 chez les patients de 0 à 5 ans contre 0,9 chez les autres ($p < 0,003$).

Les autres épisodes infectieux observés étaient des atteintes osseuses (5,8 %), gastro-intestinales (3,9 %), urinaires (2,6 %), septicémiques (1,9 %), cutanées (1,6 %), méningées (0,4 %), hépatiques (0,1 %) et autres (0,6 %).

Les ostéomyélites ont été observées chez 34 patients, tous homozygotes (soit une prévalence de 9,8 % chez les SS). L'âge de survenue variait entre 1 et 16 ans avec une médiane de 3 ans. La bactériologie n'a été positive que dans 8 cas, avec isolement de *Salmonella typhi* (6 fois) ou *Staphylococcus aureus* (2 fois).

Les septicémies concernaient 15 patients, tous homozygotes (soit une prévalence de 4,9 % chez les homozygotes SS). L'âge des patients concernés variait de 11 mois à 22 ans avec une médiane de 9 ans. L'hémoculture a été positive dans 12 cas, isolant *Salmonella typhi* (4 fois), *Staphylococcus aureus* (3 fois), *Burkholderia cepacia* (3 fois) et *Klebsiella pneumoniae* (2 fois).

Les cas de méningites concernaient 3 enfants tous homozygotes SS (soit une prévalence de 1,0 % chez les homozygotes SS). Ils étaient âgés de 18 mois, 20 mois et 24 mois. *Streptococcus pneumoniae* a été isolé dans 2 cas, les examens bactériologiques étant négatifs dans le dernier cas.

La sérologie VIH systématique a été effectuée chez 155 patients âgés de 6 mois à 21 ans avec une médiane de 10 ans. Parmi eux 56 (41,4 %) ont été transfusés au moins 1 fois (1 à 9 fois, en moyenne 2 fois). Tous les tests sont négatifs.

La recherche systématique de l'antigène HBs a été faite chez 104 patients âgés de 11 mois à 22 ans (médiane = 10 ans), cinquante d'entre eux (48,1 %) ayant un antécédent transfusionnel (1 à 9 transfusions, en moyenne 2 par patient). Elle a été positive chez 8 patients (7,7 %) dont 3 (6,0 %) parmi les transfusés.

En ce qui concerne le paludisme, le diagnostic basé sur l'association de signes cliniques et d'une goutte épaisse positive a été posé chez 31 de nos malades dont 30 homozygotes (9,8 % des SS) et un patient hétérozygote composite SC (7,8 % d'entre eux). Il s'agissait d'accès palustres simples dans tous les cas et *Plasmodium falciparum* était la seule espèce plasmodiale identifiée sur les frottis.

Nous avons déploré 11 décès soit 3,4 % de nos patients et 1,1 décès pour cent patients-années. Il s'agissait de 8 filles et 3 garçons tous homozygotes (3,8 % des homozygotes). L'âge du décès se situe entre 0 et 5 ans dans 3 cas, 6 et 10 ans dans 6 cas et au delà de 15 ans dans 2 cas.

Le décès était survenu dans un contexte infectieux dans 9 cas (82 %) dont 2 patients de plus de 15 ans.

DISCUSSION

La très faible couverture vaccinale de nos patients pour les vaccins anti-*Haemophilus influenzae* b, anti-hépatite B, anti-pneumococcique et anti-typhique s'explique par leur coût élevé ; ces vaccins n'étant pas inscrits dans le programme élargi de vaccination au Sénégal au moment de l'étude. Cette situation est comparable à celle d'autres pays africains, notamment le Gabon [13]. Dans le cas du Sénégal, le vaccin anti-pneumococcique n'est pas commercialisé et les doses administrées ont été acquises par commande en France.

En ce qui concerne les infections observées, la prédominance des localisations O.R.L. et broncho-pulmonaires, en particulier avant l'âge de 5 ans, n'est pas a priori liée à la drépanocytose. Elle est également observée dans la population générale pédiatrique.

Dans notre cohorte les complications infectieuses graves ne sont pas plus fréquentes que dans les pays où les conditions de suivi sont meilleures.

Ainsi par rapport aux enfants suivis en Région Parisienne [5], la prévalence des méningites est plus faible chez nos patients (1 % contre 7,3 %), celles des septicémies sont comparables (4,9 % dans notre série contre 4,1 % à Paris) et celle des ostéomyélites est à peine plus élevée (9,8 % contre 8,8 %).

Cette relative rareté des infections graves chez nos patients pourrait être attribuée à la bonne tolérance de l'haplotype Sénégal retrouvé chez plus de 80 % des sujets drépanocytaires dans la région de Dakar [8]. Cependant l'effet bénéfique de cet haplotype sur la fréquence des complications aiguës de la drépanocytose est encore controversé [6,9,10].

Toutefois les infections constituent la principale cause de décès dans notre cohorte comme dans la plupart des séries pédiatriques [1,4,12].

L'absence de séropositivité pour le VIH chez les patients testés est probablement liée à la relative faible prévalence du VIH au Sénégal. Celle-ci était estimée à 0,9 % dans la population générale adulte et à 0,2 % chez les donneurs de sang à Dakar en 1997 [3].

La séroprévalence de l'antigène HBs n'était pas plus élevée chez les patients transfusés (6 %) que chez les autres (9 %), alors qu'elle était de 10,4 % chez les donneurs de sang à Dakar [2].

D'autres auteurs avaient observé que la transfusion sanguine n'augmentait pas le risque de transmission du virus de l'hépatite B si le dépistage était effectué sur les dons de sang [7,11].

Quant au paludisme, sa prévalence chez nos malades (9,6 %) confirme la possibilité d'infestation palustre chez le drépanocytaire [14] et par conséquent la nécessité d'une chimioprophylaxie correcte chez les patients en milieu tropical pour une meilleure prévention des crises vaso-occlusives et hémolytiques.

CONCLUSION

Les infections occupent une place importante dans la morbidité et la mortalité des syndromes drépanocytaires majeurs au Sénégal, en particulier dans la forme homozygote SS du jeune enfant. Même si les infections graves apparaissent relativement peu fréquentes leur prévention doit être améliorée par une meilleure accessibilité des vaccins antibactériens et des antibiotiques utilisés en prophylaxie chez les enfants de moins de 5 ans. Un choix rigoureux des indications de la transfusion sanguine devrait permettre de limiter les risques de contamination par le VIH.

BIBLIOGRAPHIE

1. Athale U.H., Chintu C. Clinical analysis of mortality in hospitalised Zambian children with sickle cell anemia. *East African Medical Journal*, 1994 ; 71 : 388-391.
2. Boyeldieu D., Thiam D., Diakhaté L. Sécurité transfusionnelle au Sénégal. *SIDALERTE*, 1995 ; 43 : 26-27.
3. Comité National de Prévention du SIDA au Sénégal. Bulletin Epidémiologique du HIV. Décembre 1997 ; n° 6.

4. **Gill F.M., Sleeper L.A., Weiner S.J., Brown A.K., Bellevue R., Grover R. et al.** For the cooperative study of sickle cell disease. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. *Blood*, 1995 ; **86** : 776-783.
5. **Montalembert (De) M., Guillou Bataille M., Feingold J., Girot R.** Epidemiological and clinical study of sickle cell disease in France, French *Guiana and Algeria*. *Eur. J. Hematol.*, 1993 ; **51** : 136-140.
6. **Montalembert (De) M., Maier-Redelsperger M., Girot R., Belloy M., Vilmer E., Ducrocq R. et al.** β -globin gene cluster haplotype and alpha-thalassemia do not correlate with the acute clinical manifestations of sickle cell disease in children. *Blood*, 1993 ; **82** : 2595-2596.
7. **Mutimer D.J., Olomu A., Skidmore S., Olomu N., Ratcliffe D., Rodgers B. et al.** Viral hepatitis in Nigeria-sickle cell disease and commercial blood donors. *QMJ*, 1994 ; **87** : 407-411.
8. **Pagnier J., Mears J.G., Dunda-Belkhodia O. Schaefer-Rego K.E., Beldjord C., Nagel R.L. and Labie D.** Evidence of the multicentric origin of the HbS gene in Africa. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 1984 ; **81** : 1771-1773.
9. **Powars D.R.** Sickle cell anemia : β -gene cluster haplotypes as prognostic indicators of vital organ failure. *Semin. Hematol.*, 1991 ; **28** : 202-208.
10. **Rieder R.F., Safaya S., Gillette P., Fryd S., Hsu H., Adams J.G. and Steinberg M.H.** Effects of β -globin gene cluster haplotype on the hematological and clinical features off sickle cell anemia. *Am. J. Hematol.*, 1991, **36** : 184-189.
11. **Soliman A.T., Bassiouny M.R., Elbanna N.A.** Study of hepatic functions and prevalence of hepatitis B surface antigenaemia in Omani children with sickle cell disease. *J. Trop. Pediatr.*, 1995 ; **41** : 174-176.
12. **Thomas C., Lemerle S., Bernaudin F., Feingold J., Guillou-Bataille M., Reinert P.** Drépanocytose : étude de la mortalité en Ile de France de 1985 à 1992. *Arch. Pédiatr.*, 1996 ; **3** : 445-45.
13. **Thuilliez V., Ditsambou V., Mba J.R., Mba Meyo S., Kitengue J.** Aspects actuels de la drépanocytose chez l'enfant au Gabon. *Arch. Pediatr.*, 1996 ; **3** : 668-674.
14. **Okuonghae H.O., Nwanhwo M.U., Offor E.** Malarial parasitemia in febrile children with sickle cell anemia. *J. Trop. Pediatr.*, 1992 ; **38**, 2 : 83-8.