

INFECTIONS ET PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES DANS LA DRÉPANOCYTOSE

PH. LEPAGE, M.-F. DRESSE, P. FORGET, V. SCHMITZ, C. HOYOUX (1)

RÉSUMÉ : Les infections bactériennes sont une cause majeure de morbidité et de mortalité chez le jeune enfant drépanocytaire. La susceptibilité aux infections s'observe surtout chez les sujets drépanocytaires homozygotes, mais aussi chez ceux atteints de β^0 -thalasso-drépanocytose et de double hétérozygotie SC. L'incidence des bactériémies est de ~8 cas/100 enfants-années chez les homozygotes et de ~5 cas/100 enfants-années chez les sujets atteints de double hétérozygotie SC. Les pneumocoques et les salmonelles sont les bactéries le plus souvent isolées. Les formes cliniques les plus sévères sont les septicémies, les méningites, les ostéomyélites et les pneumonies. Les infections à *M. pneumoniae* et à *C. pneumoniae* peuvent être sévères et entraîner un syndrome thoracique aigu. L'incidence élevée des infections bactériennes et leur sévérité justifient les efforts de préventions par antibioprofylaxie et vaccination. L'efficacité de la prophylaxie par pénicilline orale en prévention des infections à pneumocoque a été bien démontrée et cette prophylaxie est recommandée dès l'âge de 3 mois. Le vaccin anti-pneumococcique conjugué est immunogène chez le jeune nourrisson et peut être administré dès l'âge de 2 mois.

INFECTIOUS AND ANTIINFECTIOUS PROPHYLAXIS IN SICKLE CELL DISEASE

SUMMARY : Bacterial infections remain a major cause of morbidity and mortality among young children with sickle cell disease. Susceptibility to infections is mainly observed in homozygous sickle cell disease. The incidence of bacteremias in children under 3 years of age is ~8 events/100 patient-years among homozygous subjects and ~5 events/100 patient-years among those with SC hemoglobinopathy. Pneumococci and Salmonellae are the most frequently isolated bacteria. Severe clinical manifestations include septicemia, meningitis, osteomyelitis and pneumonia. *M. Pneumoniae* and *C. Pneumoniae* infections may be severe and may induce acute chest syndrome. The high incidence and severity of bacterial infections in these children justify prevention efforts by antibiotic prophylaxis and vaccination. The efficacy of oral penicillin prophylaxis against pneumococcal infections has been well demonstrated and is now recommended from 3 months of age. The antipneumococcal conjugate vaccine has been shown to be safe and immunogenic in young infants.

KEYWORDS : *Sickle cell disease - Prevention - Vaccination*

INTRODUCTION

La drépanocytose se complique classiquement de crises vaso-occlusives, d'épisodes d'aplasie médullaire, de séquestrations sanguines et d'infections bactériennes sévères (1). Ces infections représentent une des complications les plus communes et les plus sévères, particulièrement chez le jeune enfant (2-4). La susceptibilité aux infections s'observe surtout chez les sujets drépanocytaires homozygotes, mais également chez ceux atteints de β^0 -thalasso-drépanocytose et de double hétérozygotie SC (4). Les infections peuvent aussi être responsables de déshydratation, d'hypoxie et de fièvre, et donc favoriser l'apparition de crises vaso-occlusives (1).

PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes physiopathologiques qui expliquent la susceptibilité aux infections bactériennes sévères sont encore imparfaitement compris. Le système immunitaire du jeune nourrisson, bien qu'immature, est partiellement protégé des infections bactériennes invasives (essentiellement à pneumocoques) par la voie alterne du complément et par les propriétés filtrantes et productrices d'anticorps de la rate. Chez le nourrisson drépanocytaire, une splénomégalie par engorgement par des globules rouges drépanocytaires survient précocement,

suivie d'occlusions et de thromboses vasculaires qui vont entraîner une atrophie et une fibrose de la rate ("asplénisme fonctionnel") (5). De plus, on observe une diminution de la capacité d'opsonisation par anomalies des lymphocytes B et probablement de la voie alterne du complément (5). Il en résulte une incapacité à éliminer les pneumocoques et autres bactéries du sang de l'enfant drépanocytaire.

ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉTIOLOGIES ET CLINIQUE DES INFECTIONS

L'incidence des infections bactériennes sévères est particulièrement élevée avant l'âge de 3 ans chez les sujets drépanocytaires ne bénéficiant pas de prophylaxie antibiotique (6-9). Une étude réalisée en Caroline du Sud au niveau communautaire (7) démontrait que l'incidence des méningites bactériennes des enfants drépanocytaires était 36 fois supérieure à celle des enfants noirs non-drépanocytaires et 314 fois supérieure à celle des enfants blancs. L'étude prospective multicentrique réalisée aux Etats-Unis par Zarkowsky et coll. (8) a permis d'estimer avec précision l'incidence des bactériémies chez les enfants drépanocytaires. Elle était, chez les enfants de moins de 3 ans, de 8 cas/100 enfants-années chez les sujets homozygotes et de 5 cas/100 enfants-années chez les sujets atteints de double hétérozygotie SC (6). Cette incidence est 30 à 100 fois supérieure à celle observée chez les enfants du même âge indemnes de drépanocytose.

(1) Département Universitaire de Pédiatrie, CHU-CHR, ULg, Liège.

Les pneumocoques sont les bactéries les plus souvent isolées; ils sont particulièrement fréquents chez l'enfant de moins de 6 ans (5-8). Dans l'étude prospective multicentrique américaine (8), 66 % des bactériémies étaient dues au pneumocoque chez les enfants de moins de 6 ans; au-delà de 6 ans, 50 % étaient dues à des bacilles Gram-négatifs. Les septicémies à pneumocoques sont souvent caractérisées par leur évolution rapide et sévère (3,9). La diarrhée, la coagulopathie intravasculaire disséminée et le choc sont fréquents. Le taux de létalité est élevée; il variait de ~11 à 24 % dans les pays industrialisés avant l'ère de la prophylaxie antibiotique (6). Il existe un risque de récurrence chez les jeunes enfants ayant présenté un premier épisode de septicémie à pneumocoque (10). De plus, l'émergence de souches de pneumocoques résistants à la pénicilline représente un défi supplémentaire dans la prise en charge de ces enfants.

Les infections à *Salmonella* représentent la deuxième cause de bactériémies chez les drépanocytaires. Elles sont fréquemment associées à une ostéomyélite. Dans les pays industrialisés, elles sont très rares avant 3 ans (4) mais représentent ~30 % des bactériémies chez les enfants de 6 à 9 ans (8). En Jamaïque, l'incidence cumulée d'infections à *Salmonella* était de 8,6 % à 15 ans (11). Dans cette étude, parmi 55 enfants drépanocytaires atteints d'infection invasive à *Salmonella*, 27 avaient une bactériémie et 28 une ostéomyélite (11). La mortalité des bactériémies à *Salmonella* était de 23 %, soulignant l'importance d'un traitement actif contre cette bactérie en cas de suspicion de septicémie (11).

Les méningites sont le plus souvent (~ 80 %) dues au pneumocoque. La progression de la maladie est habituellement rapide et des épisodes répétés ont été décrits. La ponction lombaire initiale est parfois très peu perturbée (2-4).

L'incidence globale des ostéomyélites est de ~2 à 5 %. Les infections à *Salmonella* sont deux fois plus fréquentes que les infections à staphylocoques dorés. L'hémoculture est positive dans ~20 à 50 % des cas. Les os les plus fréquemment atteints sont (par ordre de fréquence décroissante) : l'humérus, le tibia, le fémur et le cubitus (5). Une atteinte osseuse multifocale est fréquente. Chez le nourrisson, les atteintes des métacarpes et métatarses ne sont pas exceptionnelles et peuvent simuler une crise vaso-occlusive des extrémités. L'ostéomyélite peut se compliquer d'une arthrite.

Le syndrome thoracique aigu ("acute chest syndrome") se définit par la présence de fièvre, de signes respiratoires et d'un nouvel infiltrat pul-

monaire (1,4,12). Thrombose et pneumonie sont souvent impossibles à différencier et peuvent coexister. Vichinsky et al (12), en suivant un protocole d'investigations très précis, ont étudié prospectivement, 671 enfants et adultes atteints de syndrome thoracique aigu. Les étiologies les plus fréquemment diagnostiquées étaient : les embolies graisseuses, les infections à *Mycoplasma* et les infections à *Chlamydia*. Les infections étaient la première cause de syndrome thoracique aigu à tout âge; les embolies graisseuses étaient moins fréquemment mises en évidence chez l'enfant de moins de 10 ans que chez l'adulte (12). Il faut remarquer que les infections à Parvovirus humain B19 peuvent aussi être responsables d'un syndrome thoracique aigu sévère, entraînant parfois le décès (13).

L'aplasie médullaire est secondaire à une infection à Parvovirus humain B19 dans 80 à 100 % des cas. Toutes les infections à Parvovirus B19 n'évoluent pas vers l'aplasie chez le drépanocytaire : le risque est estimé à 7,2 % dans la drépanocytose homozygote et à 4,5 % dans l'hétérozygotie SC (14). Le Parvovirus humain B19 peut aussi être responsable d'une glomérulonéphrite sévère et d'un syndrome thoracique aigu (5).

PRÉVENTION

L'incidence élevée des infections bactériennes et leur sévérité justifient les efforts de préventions entrepris chez les patients drépanocytaires.

PROPHYLAXIE ANTIBIOTIQUE

La preuve de l'efficacité de la prophylaxie par la pénicilline orale a été démontrée en 1986 par Gaston et al (15) dans l'étude PROPS-1 ("Prophylaxis Penicillin Study 1"). Ces auteurs ont randomisé 215 enfants drépanocytaires (âge médian : 15 mois; extrêmes 3 mois à 3 ans; durée de l'étude 13 mois) en deux groupes : pénicilline V 125 mg 2 fois par jour versus placebo. Deux parmi les 105 enfants traités par pénicilline ont développé une septicémie vs 13 des 110 sujets du groupe placebo (réduction d'incidence : 84 %) (15). De plus, 3 décès ont été observés dans le groupe placebo mais aucun dans le groupe traité (15). Ces résultats ont été mis en pratique et une prophylaxie par pénicilline orale est recommandée à présent dès l'âge de 3 mois chez les enfants drépanocytaires (5). Ces résultats sont un argument supplémentaire justifiant le dépistage néonatal de la drépanocytose. Il faut souligner qu'une antibioprofylaxie par injection mensuelle de benzathine pénicilline G ne semble pas adéquate, car les taux

sériques obtenus sont souvent inférieurs aux concentrations minimales inhibitrices de la pénicilline contre le pneumocoque (4). Il n'existe à ce jour pas d'argument valable pour remplacer la pénicilline par un autre antibiotique (céphalosporines, macrolides, ...).

Faut-il maintenir la prophylaxie au-delà de 5 ans ? La réponse est moins claire. Pour tâcher de répondre à cette question Falletta et coll. (16) ont randomisé 400 enfants drépanocytaires homozygotes et β -thalasso-drépanocytaires qui avaient reçu une antibioprophyllaxie > 2 ans, avaient reçu 2 doses de vaccin antipneumococcique polysaccharidique 23-valent, n'avaient pas d'antécédents de septicémie ni de splénectomie (Etude PROPS-2). Après un suivi moyen de 3,2 ans, 6 infections invasives à pneumocoques (4 bactériémies et 2 méningites) ont été observées : 2 dans le groupe traité par pénicilline (2 %) et 4 dans le groupe placebo (1 %). Ces auteurs en concluent que la prophylaxie peut être arrêtée dès l'âge de 5 ans (21). Cette conclusion a été contestée (4).

Il est actuellement bien démontré que l'utilisation en routine de la prophylaxie à la pénicilline a permis de réduire l'incidence des infections invasives à pneumocoques et leur mortalité (5). Malgré une diminution d'incidence de ~ 3 fois, celle-ci demeure élevée. La faible compliance explique probablement la plupart des échecs. Une étude récente réalisée aux Etats-Unis a confirmé la faible adhérence au traitement : la compliance était de 67 % par interrogatoire structuré; elle était de 43 % par dosage de la pénicilline urinaire (17).

VACCINATION

Vaccination contre l'Haemophilus influenzae de type b

La vaccination contre l'*Haemophilus influenzae* de type b par un vaccin conjugué a démontré son immunogénicité chez le jeune enfant (18). Après 3 doses de vaccin, 100 % des nourrissons présentaient des taux d'anticorps protecteurs.

Vaccination contre le Pneumocoque

L'efficacité des vaccins polysaccharidiques contre le pneumocoque a été suggérée dès 1997 (19). Ces vaccins sont efficaces chez l'adulte et l'enfant > 5 ans, mais peu protecteurs chez le plus jeune enfant. En effet, les antigènes des vaccins polysaccharidiques induisent une réponse immunitaire indépendante des cellules T et stimulent les lymphocytes B matures dont la réponse est insuffisante durant les premières années de vie. Avant l'ère des vaccins conjugués, une vaccination à 2 et 5 ans était recommandée chez l'enfant drépanocyttaire, mais le

bénéfice de la vaccination n'a jamais été démontré. En effet, à l'âge de 5 ans les enfants drépanocytaires vaccinés au moins une fois n'avaient pas de taux d'anticorps supérieurs aux témoins sains non vaccinés (20). De plus, l'incidence élevée dans le bras placebo de l'étude PROPS-1 (15), où les enfants recevaient le vaccin polysaccharidique à 2 ans, plaide contre l'efficacité de ce vaccin chez le jeune enfant drépanocyttaire.

Un vaccin conjugué contre le pneumocoque (Prevenar[®]), qui associe 7 sérotypes du pneumocoque (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) à une protéine porteuse (la CRM197) est disponible depuis peu. Il est immunogène dès les premiers mois de vie en stimulant les lymphocytes T. L'efficacité du vaccin conjugué a été démontrée récemment aux Etats-Unis et en Finlande dans plusieurs essais cliniques (21-23). Avant l'âge de 12 mois, la posologie du vaccin conjugué contre le pneumocoque est de 3 doses, données en injection intramusculaire. La première dose s'administre à partir de l'âge de 2 mois. Un intervalle d'au moins un mois doit être respecté entre les doses. Chez le sujet de 12 à 23 mois, 2 doses sont administrées. O'Brien et coll. (24) ont récemment démontré que les enfants drépanocytaires répondaient au vaccin conjugué contre le pneumocoque de manière comparable à celle des enfants sans drépanocytose. De plus, une augmentation significative du taux d'anticorps des 7 sérotypes du vaccin était observée quand un vaccin polysaccharidique 23-valent était administré à 24 mois (24). Un changement dans les sérotypes de pneumocoques invasifs n'a pas été observé chez les sujets vaccinés.

QUESTIONS SANS RÉPONSES

La prophylaxie par la pénicilline ne semble pas entraver le développement de l'immunité naturelle contre les pneumocoques. Plusieurs questions restent cependant sans réponses. Si la prophylaxie à la pénicilline réduit le taux de portage nasopharyngé de pneumocoques, son influence sur le portage de germes résistants à la pénicilline est moins claire (25, 26). De plus, dans une étude américaine, l'incidence d'infection invasive à pneumocoques résistants à la pénicilline était deux fois plus fréquente parmi les enfants sous prophylaxie (27). Faut-il proposer une prophylaxie antibiotique chez les enfants drépanocytaires autres que les homozygotes et β^0 -thalasso-drépanocytaires (Hb SC ou Hb S- β^+ -thalasso-drépanocytaires) ? Chez ces sujets, le risque de bactériémie est nettement moins élevé que chez les enfants drépanocytaires homozygotes; de plus, les bactériémies évoluent rarement vers une septicémie foudroyante (28). De

nombreux centres recommandent cependant une prophylaxie à la pénicilline jusqu'à l'âge de 5 ans chez les enfants atteints de β^0 -thalasso-drépanocytose et de double hétérozygotie SC. (5).

Actuellement la question la plus importante pour laquelle nous manquons d'un suivi suffisant, concerne la durée de prophylaxie par antibiotique chez les enfants vaccinés contre le pneumocoque par le vaccin conjugué.

Le tableau I résume les mesures préventives qui peuvent être entreprises chez le jeune enfant drépanocytaire.

TABLEAU I. PRÉVENTION DES INFECTIONS CHEZ LE JEUNE ENFANT DRÉPANOCYTAIRE

Antibioprofylaxie

- Pénicilline orale de 3 mois à 5 ans
- Continuer l'antibioprofylaxie au-delà de 5 ans si antécédents d'infection invasive à pneumocoque ou splénectomie

Vaccinations

- Vaccin conjugué contre le pneumocoque (Prevenar,) à 2, 4, 6 mois et 12 mois. Vaccin polysaccharidique 23-valent à 2 ans
- Vaccin conjugué contre l'Haemophilus influenzae de type b à 2, 3, 4 et 13 mois
- Vaccin contre la grippe dès 6 mois

BIBLIOGRAPHIE

1. Serjeant GR.— *Sickle cell disease*. Oxford : Oxford University Press. 1992. 2nd Edition.
2. Barrett-Connor E.— Bacterial infection and sickle cell anemia. *Medicine*, 1971, **50**, 97-112.
3. Kabins SA, Lerner C.— Fulminant pneumococemia and sickle cell anemia. *JAMA*, 1970; **211**, 467-71.
4. Bégué P, Castello-Herbreteau B.— Infections graves chez l'enfant drépanocytaire : aspects cliniques et prévention. *Arch Pédiatr*, 2001, **8** Suppl 4, 732-41.
5. Wang WC.— Sickle cell disease and other hemoglobinopathies. In *Clinical Management of Infections in Immunocompromised Infants and Children*. Ed. CC Patrick. Lippincott Williams & Williams. 2001. pp 224-41.
6. Wong WY, Overtuft GD, Powars DR.— Infection caused by *Streptococcus pneumoniae* in children with sickle cell disease: epidemiology, immunologic mechanisms, prophylaxis and vaccination. *Clin Infect Dis*, 1992, **14**, 1124-36.
7. Fraser DW, Darby CP, Koehler RE, et al.— Risk factors in bacterial meningitis : Charleston County, South Carolina. *J Infect Dis*, 1973, **127**, 271-7.
8. Zarkowsky HS, Gallagher D, Gill FM et al. and the Cooperative Study of Sickle Cell Disease.— Bacteremia in sickle hemoglobinopathies. *J Pediatr*, 1986, **109**, 579-85.
9. Knight-Madden J, Serjeant GR.— Invasive pneumococcal disease in homozygous sickle cell disease: Jamaican experience 1973-1997. *J Pediatr*, 2001, **138**, 65-70.
10. Hongeng S, Wilimas JA, Harris S, et al.— Recurrent *Streptococcus pneumoniae* sepsis in children with sickle cell disease. *J Pediatr*, 1997, **130**, 814-6.
11. Wright JG, Thomas PW, Serjeant GR.— Septicemia caused by salmonella infection: An overlooked complication of sickle cell disease. *J Pediatr*, 1997, **130**, 394-9.
12. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, et al.— Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med*, 2000, **34**, 1855-65.
13. Lowenthal EA, Wells A, Emanuel PD, et al.— Sickle cell acute chest syndrome associated with parvovirus B19 infection : case series and review. *Am J Hematol*, 1996, **51**, 207-13.
14. Saarinen UM, Chorba TL, Tattersall P, et al.— Human parvovirus B19-induced epidemic acute red cell aplasia in patients with hereditary hemolytic anemia. *Blood*, 1986, **67**, 1411-7.
15. Gaston MH, Verter JI, Woods G, et al.— Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. *N Engl J Med*, 1986, **314**, 1593-9.
16. Falletta J, Woods GM, Verter JI, et al. for the Prophylactic Penicillin Study II.— Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. *J Pediatr*, 1995, **127**, 685-90.
17. Teach SJ, Lillis KA, Grossi M.— Compliance with penicillin in patients with sickle cell disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1998, **152**, 274-8.
18. Gigliotti F, Feldman S, Wang WC, et al.— Immunization of young infants with sickle cell disease with a Haemophilus influenzae type b saccharide-diphtheria CRM197 protein conjugate vaccine. *J Pediatr*, 1989, **114**, 1006-10.
19. Amman AJ, Addiego J, Wara DW, et al.— Polyvalent pneumococcal-polysaccharide immunization of patients with sickle-cell anemia and patients with splenectomy. *N Engl J Med*, 1977, **297**, 897-900.
20. Bjorson AB, Falletta JM, Verter JI, et al.— Serotype-specific immunoglobulin G antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in children with sickle cell anemia: Effects of continued penicillin prophylaxis. *J Pediatr*, 1996, **129**, 828-35.
21. American Academy of Pediatrics.— Recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*, 2000, **106**, 363-6.
22. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al.— Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, **19**, 187-95.
23. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al.— Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 403-9.
24. O'Brien KL, Swift AJ, Winkelstein JA, et al.— Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 among infants with sickle cell disease. *Pediatrics*, 2000, **106**, 965-72.
25. Steele RW, Warrier R, Unkel PJ, et al.— Colonization with antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in children with sickle cell disease. *J Pediatr*, 1996, **128**, 531-5.
26. Norris CF, Mahannah SR, Smith-Whitley K, et al.— Pneumococcal colonization with sickle cell disease. *J Pediatr*, 1996, **129**, 821-7.
27. Chesney PJ, Wilimas JA, Presbury G, et al.— Penicillin- and cephalosporin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* causing sepsis and meningitis in children with sickle cell disease. *J Pediatr*, 1995, **127**, 526-32.
28. Rogers ZR, Buchanan GR. Bacteremia in children with sickle hemoglobin C disease and sickle beta+ thalassemia: Is prophylactic penicillin necessary? *J Pediatr*, 1995, **127**, 348-54.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. Ph. Lepage, Département Universitaire de Pédiatrie, CHR Citadelle, Bd. 12^{ème} de Ligne, 1, 4000 Liège. E Mail : philippe.lepage@chrcitadelle.be