

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MEDECINE

Année 2011

N°104

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(DES de pédiatrie)

par

Blandine CABARET

née le 02/02/1983 à St Martin d'Hères (38)

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2011

**Infection ostéoarticulaire multifocale à *salmonella*
non typhi chez une enfant drépanocytaire**

Président : Monsieur le Professeur Raffi

Directeur de thèse : Madame le Professeur Gras-Le Guen

SOMMAIRE

Liste des abréviations	1
1. Introduction	2
1.1. Epidémiologie	2
1.2. Hémoglobinopathie héréditaire monogénique	2
1.3. Manifestations cliniques	3
1.3.1. Les crises vaso-occlusives	3
1.3.2. Le syndrome thoracique aigu	4
1.3.3. L'accident vasculaire cérébral	4
1.3.4. L'hémolyse	5
1.3.5. Les infections	6
2. Observation	10
2.1. Antécédents	10
2.2. Histoire de la maladie	10
2.3. Évolution	11
3. Discussion	20
3.1. L'infection ostéo-articulaire	20
3.2. Prise en charge péri-opératoire	23
3.3. Traitement de fond	27
3.4. Prise en charge antalgique	28
4. Conclusion	31
5. Bibliographie	32

6.	Annexes	38
	Tableau 1 : Les différents génotypes de la drépanocytose.....	38
	Tableau 2 : Critères d'éligibilité à la greffe de moelle hématopoïétique pour les enfants drépanocytaires	39
	Figure 1 : Répartition du gène de la drépanocytose	40
	Figure 2 : La formation de l'hémoglobine	41
	Figure 3 : Physiopathologie des crises vaso-occlusives.....	42
	Figure 4 : Survie des enfants drépanocytaires.....	43
	Figure 5 : Etiologie des décès des enfants drépanocytaires	44
	Figure 6 : Antibiogramme de la <i>salmonella non typhi</i>	45
	Figure 7 : Scintigraphie osseuse corps entier du 19/01/2011.....	46
	Figure 8 : IRM du 24/01/11	47
	Figure 9 : Antibiogramme du <i>staphylococcus hominis</i>	48
	Figure 10 : Antibiogramme du <i>staphylococcus epidermidis</i>	49
	Figure 11 : Imagerie cérébrale par résonance magnétique du 31/01/11	50
	Figure 12 : Echographie de l'humérus gauche le 11/02/11.....	51
	Figure 13 : Radiographie de l'humérus gauche le 11/02/11	52
	Figure 14 : Radiographie du fémur droit du 14/02/11	53
	Figure 15 : Radiographie du coude droit du 15/02/11	54
	Figure 16 : Echographie de l'humérus droit le 15/02/11	55
	Figure 17 : Scintigraphie osseuse du 15/02.....	56
	Figure 18 : Courbe thermique de l'enfant.....	57
	Figure 19 : Radiographie de l'humérus gauche du 09/03/11	58
	Figure 20 : Radiographie du bras gauche du 17/03/11	59
	Figure 21 : Radiographies du 24/04/11 de l'humérus gauche.....	60

Liste des abréviations

AVC : Accident vasculaire cérébral

CMV : Cytomégalovirus

CRP : Protéine C-réactive

CVO : Crises vaso-occlusive

EBV : Estein Barr Virus

EEG : Electroencéphalogramme

Hb : Hémoglobine

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

IOA : Infections ostéo-articulaires

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IV : Intraveineux

NO : monoxyde d'azote

STA : Syndrome thoracique aigu

USA : Unites States of America

1. Introduction

1.1. Epidémiologie

La drépanocytose est un problème majeur de santé publique en Afrique (70% des drépanocytaires, (figure 1) avec plus de 200 000 naissances par an [1, 2], mais aussi dans le monde (près de 90 000 individus malades aux USA [3, 4], avec une mortalité importante dès les premières années de la vie dans les pays défavorisés. La drépanocytose est l'hémoglobinopathie héréditaire la plus fréquente dans le monde et en France avec plus de 300 naissances par an.

1.2. Hémoglobinopathie héréditaire monogénique

C'est la première maladie humaine monogénique caractérisée au niveau moléculaire (en 2000). L'hémoglobine (Hb) d'adulte est composée de 98% d'Hb A ($\alpha^2\beta^2$), 2% d'Hb A2 ($\alpha^2\delta^2$) et de 0 à 1% d'hémoglobine fœtale (HbF : $\alpha^2\gamma^2$). Le passage de l'hémoglobine fœtale (majoritaire à la naissance) à l'HbA est progressif durant les premiers mois de vie. Le mécanisme moléculaire de la drépanocytose dans sa forme homozygote SS est la substitution de l'acide glutamique par de la valine sur le sixième codon de la chaîne bêta de l'hémoglobine sur le chromosome 11. L'hémoglobine S ($\alpha^2\beta^s2$) ainsi formée avec les chaînes bêta anormales se polymérise une fois désoxygénée et déforme le globule rouge en faucille rigide (figure 2). Cette polymérisation, liée à l'inadéquation de la valine, est le premier événement indispensable mais non suffisant à la pathogenèse de la drépanocytose. La drépanocytose est transmise selon le mode autosomique récessif. Seuls les sujets homozygotes ou hétérozygotes composites sont malades (en dehors de formes très particulières à pénétrance dominante type AS Antilles), car l'hémoglobine A des sujets hétérozygotes AS, représente plus de 50% de leur Hb et empêche la falciformation. Plusieurs génotypes, contenant tous un gène

drépanocytaire, responsable de la génération d'hémoglobine S, conduisent à la drépanocytose. Les syndromes drépanocytaires majeurs aux pronostics les plus sévères, regroupent les homozygotes SS, et les hétérozygotes composites (ou doubles hétérozygotes) SC et S β^0 -thalassémie (tableau 1). De nombreux facteurs génétiques, gènes indépendants du locus de la bêta globine (contrôlant l'adhésion à l'endothélium, la destruction des globules rouges...) et environnementaux [5] interviennent aussi dans la pathogenèse et rendent cette maladie monogénique très hétérogène dans ces manifestations cliniques, avec un pronostic inégalement sévère [6-8]. La protection relative contre les formes graves de paludisme, pour les formes hétérozygotes de drépanocytose, explique la pérennisation du gène en zone d'endémie, malgré la létalité élevée des formes homozygotes [2].

1.3. Manifestations cliniques

L'évolution est marquée par la survenue de crises vaso-occlusives (CVO), d'épisodes d'anémie hémolytique aiguë sur un fond d'anémie hémolytique chronique, d'infections à germes encapsulés à cause de l'asplénie fonctionnelle qu'elle engendre.

1.3.1. Les crises vaso-occlusives

Elles représentent la principale manifestation de la drépanocytose (0,8 épisodes par an par patient [7]). Ces crises douloureuses, de par la réponse inflammatoire locale qu'elles entraînent, sont la conséquence de l'occlusion des vaisseaux par les globules rouges déformés et rigides (figure 3). D'autres facteurs rentrent en compte, notamment tous les événements responsables d'un ralentissement du flux sanguin (déshydratation, majoration de l'adhésion endothéliale...). Ces occlusions vasculaires prédominent au niveau de la moelle hématopoïétique présente dans tous les os chez l'enfant. Avant 2 ans, cela se manifeste généralement par un syndrome « pieds-mains » ou dactylite et une atteinte des os longs après 2 ans. L'involution graisseuse physiologique de la moelle hématopoïétique s'effectuant des extrémités vers le centre ne se fait pas chez les enfants drépanocytaires du fait de la

stimulation chronique de l'érythropoïèse. Ce phénomène d'hyperplasie médullaire, associé aux infarctus osseux (secondaires aux crises vaso-occlusives), fragilise l'os (infections secondaires, fractures pathologiques...). Les CVO sont fréquemment gérées à la maison, mais restent responsables de 90% des hospitalisations des enfants drépanocytaires de plus de 5ans [7].

1.3.2. Le syndrome thoracique aigu

Le syndrome thoracique aigu (STA) est une complication aiguë pulmonaire grave des syndromes drépanocytaires majeurs pouvant survenir de novo ou compliquant une CVO. Il touche 30% des enfants avec un pic d'incidence entre 2 et 5 ans [9]. Il est la principale cause de mortalité des enfants de plus de 3 ans. Le syndrome thoracique est défini par des critères cliniques (détresse respiratoire, douleur thoracique, fièvre, toux) et radiologique (apparition d'une nouvelle condensation alvéolaire). Ses étiologies sont variées et intriquées (hypoxie locale, anomalie du tonus vasculaire..). Cet événement grave est un facteur péjoratif d'évolution de la maladie, sa récurrence fréquente (50% des cas) prédispose à une atteinte chronique du poumon (hypertension pulmonaire...)[7].

1.3.3. L'accident vasculaire cérébral

L'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique est une complication clinique ou infraclinique fréquente des patients drépanocytaires. Ses séquelles peuvent être dramatiques. Cette complication, liée à la sténose et l'occlusion des carotides internes, ou des artères cérébrales antérieures ou moyennes, ou du polygone de Willis, a lieu chez 11% des drépanocytaires homozygotes SS [10]. Elle surviendrait plus fréquemment chez l'enfant drépanocytaire de moins de 5 ans (1 pour 100 patients-années chez les 2-5 ans vs 0,8 pour 100 patients-années pour les 6-9ans) [11] que chez le plus de 10 ans (1% des drépanocytaires de 2-5ans vs 0,4% des 10-19 ans) [7]. Son diagnostic clinique (déficit neurologique) est confirmé par différents examens complémentaires. L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

cérébrale met en évidence les zones ischémiques. L'angiographie permet de visualiser une sténose ou occlusion du polygone de Willis et le doppler transcrânien permet de mettre en évidence une accélération du flux de l'artère temporale, témoin d'une sténose. L'infarctus cérébral peut être silencieux. Ces ischémies cérébrales paucisymptomatiques, diagnostiquées sur l'IRM surviendrait chez 35% des drépanocytaires SS [10]. Les facteurs de risque de l'AVC chez le drépanocytaire sont le phénotype HbSS, l'antécédent d'AVC, un taux d'Hb bas, une vasculopathie cérébrale, une vitesse élevée des artères temporales au doppler transcrânien, un antécédent de STA, une anémie aiguë sévère. L'hypoxémie, associée à un terrain à risque, contribue à la survenue d'un AVC. Le traitement en phase aiguë des ces accidents consiste à diminuer le taux d'Hb S en dessous de 30%. La prévention de ces accidents (diminution du risque <1% par an), passe par la surveillance annuelle du doppler transcrânien dès l'âge de 18 mois et la mise en place de programmes d'échanges transfusionnels répétés afin de maintenir un taux d'Hb S en dessous de 30%, en cas de vitesses cérébrales moyennes pathologiques [7]. Les transfusions régulières diminuent le risque d'AVC de 90% chez les enfants drépanocytaires présentant un doppler transcrânien anormal [11]. La prévention des récurrences d'AVC implique également un programme d'échange transfusionnel avec pour objectif un taux d'HbS inférieur à 30% [11-13]

1.3.4. L'hémolyse

La drépanocytose, maladie chronique touchant le globule rouge, est responsable d'une anémie hémolytique chronique par une plus grande fragilité de ses globules rouges anormaux. A cette anémie chronique s'ajoutent des événements d'hémolyse aiguë qui peuvent être responsables de bas débit. Ces hémolyses aiguës peuvent être liées à la maladie elle-même : les séquestrations spléniques fréquentes pendant les premières années de vie ; mais aussi à des infections intercurrentes (parvovirus B19...). La séquestration splénique est fréquente chez les enfants drépanocytaires âgés de moins de 5 ans. Son diagnostic est urgent devant une anémie

aiguë (diminution de 2 g/dl d'Hb par rapport à l'Hb de base). Le tableau clinique inclut outre l'accentuation aiguë de l'anémie, la persistance d'une réticulocytose élevée et une splénomégalie. L'enfant peut se présenter en état de choc hypovolémique et mourir de collapsus. La prise en charge immédiate consiste à corriger l'hypovolémie avec des transfusions prudentes de culots globulaires. Le risque de récurrence est élevé (près de 50%), et justifie un suivi étroit de ces patients. Pour les enfants de plus de 2 ans, la splénectomie doit se discuter après un tel épisode afin d'éviter toute récurrence. Un taux élevé d'HbF, ainsi que les programmes de transfusions chroniques protègent les drépanocytaires de la récurrence de séquestration splénique [7]. Autre mécanisme d'anémie aiguë sur fond d'anémie hémolytique chronique : l'érythroblastopénie aiguë est à l'origine d'une anémie brutale et profonde, compte tenu de la durée de vie moyenne courte des hématies drépanocytaires. Le parvovirus B19 est le principal responsable de ces crises d'aplasie érythropoïétique de par sa cytotoxicité au niveau des précurseurs érythropoïétiques. La majorité de ces évènements sont spontanément résolutifs en quelques jours et requièrent une transfusion de culots globulaires, mais peuvent parfois être responsables, du fait de la sévérité de l'anémie, d'une décompensation cardiaque [7].

1.3.5. Les infections

La troisième complication majeure dans l'évolution de la drépanocytose est l'infection. De multiples facteurs sont responsables de la grande sensibilité des enfants drépanocytaires aux infections : l'asplénie fonctionnelle, le défaut d'activation du complément, le déficit de micronutriments... [14]. Les infections virales (parvovirus B19, grippe, EBV, CMV...) ne sont pas anodines non plus chez le drépanocyttaire, mais responsables d'épisodes d'anémie aiguë (parvovirus B19), de syndrome thoracique, de séquestration splénique, de crise vaso-occlusive. La rate joue un rôle clé dans la défense de l'individu face aux infections : activation des lymphocytes B et T par les antigènes filtrés (réponse immunitaire spécifique), activation

des macrophages, présentation des antigènes aux lymphocytes, synthèse de molécules participant à l'activation du complément.... Certaines bactéries, notamment les germes encapsulés, sont uniquement éliminées par la rate. Les macrophages éliminant les drépanocytes sont indisponibles pour la phagocytose des autres particules. La répétition des épisodes de falciformation des globules rouges et d'infarctus spléniques conduit à une asplénie fonctionnelle. L'asplénisme rend impossible la réponse immunitaire spécifique. Une infection locale à bactérie encapsulée peut rapidement se transformer en infection systémique. Cependant, la majorité des infections surviennent chez le nourrisson ayant encore une rate fonctionnelle. La susceptibilité des drépanocytaires aux infections est aussi liée au défaut d'activation du complément (diminution de la voie alterne et de l'opsonisation), et au déficit en zinc (responsable d'une lymphopénie, d'une diminution de l'activité des cellules NK...) retrouvé chez 60 à 70% des drépanocytaires. De nombreux gènes sont impliqués dans la réponse immune, ce qui explique la grande variabilité de la susceptibilité aux infections des drépanocytaires [15]. La physiopathologie de la drépanocytose crée un environnement favorable à l'infection (facteurs mécaniques). Les zones nécrotiques osseuses, secondaires aux crises vaso-occlusives répétées, sont un terrain propice aux infections osseuses secondaires. Les micro-occlusions vasculaires digestives favorisent les translocations digestives d'où une fréquence accrue des infections à *salmonella non typhi* chez les drépanocytaires. Les syndromes thoraciques aigus augmentent le risque d'infections pulmonaires sévères à chlamydia et mycoplasme. Les germes les plus fréquemment rencontrés sont le *streptococcus pneumoniae*, *haemophilus influenzae*, *neisseria meningitis* et *salmonella non typhi* [14]. L'avènement de la vaccination contre l'haemophilus b a diminué de 88% les infections à ce germe [16]. Avant les mesures de prévention, les enfants drépanocytaires étaient 30 à 600 fois plus à risque que la population non drépanocytaire, de développer une infection invasive à pneumocoque [14]. La mise en place de

l'antibioprophylaxie par oracilline dans les années 80 a permis une diminution de 84% des infections à pneumocoque chez les drépanocytaires de moins de 3 ans, justifiant la mise en place du dépistage néonatal [17]. L'incidence des infections invasives à pneumocoque a encore diminué de 93,4% chez les enfants de moins de 5 ans avec l'introduction du Prévenar 7® et du Pneumo 23®, associés aux mesures éducatives et à la prophylaxie par pénicilline [18]. La survie des enfants drépanocytaires, grâce à toutes ces mesures préventives (dépistage néonatal, oracilline prophylactique, vaccinations...) a augmenté ces dernières années (93,9% de survie à 18 ans en 2008 vs 85,6% en 2002), notamment avec une nette diminution de la mortalité des plus jeunes. La mortalité de ces enfants est ainsi descendue à 2-3% avant 5 ans [19-21].

Les plus de 15 ans ont une mortalité 3 fois plus élevée que leurs cadets. Le taux de mortalité dans l'étude de Quinn, comprenant le suivi de 940 patients drépanocytaires sur 18 ans, est de 0,52 décès par 100 patients-années (Figure 4). Les causes infectieuses ne sont plus la cause principale de mortalité des drépanocytaires (Figure 5) [22]. Avant 2 ans le pneumocoque est le principal responsable de ces infections invasives, après 2 ans c'est la salmonelle [23, 24]. Le risque d'infection à salmonelle est 25 fois supérieur chez le drépanocytaire par rapport à un sujet sain. Dans 77% des cas une atteinte ostéoarticulaire est associée à ces bactériémies à salmonelles [25]. L'infection ostéoarticulaire est une complication sévère nécessitant une prise en charge médicochirurgicale urgente. Les zones nécrotiques osseuses secondaires aux crises vaso-occlusives puis aux infarctus sont le lit des infections par voie hématogène, d'où la prédisposition des drépanocytaires aux ostéomyélites. Chez le drépanocytaire, les 2 germes les plus fréquents des infections ostéoarticulaires aiguës (IOA) sont *salmonella non typhi* (par translocation digestive favorisée par des micro occlusions vasculaires) et *staphylococcus aureus* (germe prédominant dans les ostéomyélites des sujets non drépanocytaires) [24]. Contrairement à l'ostéomyélite qui constitue le tableau le plus fréquent, l'arthrite septique est

rare. Une atteinte multifocale n'a été décrite que chez un enfant à ce jour [26]. Nous rapportons l'observation d'un enfant drépanocytaire homozygote SS présentant un sepsis à salmonella non typhi compliqué d'une atteinte multifocale ostéoarticulaire.

2. Observation

2.1. Antécédents

L'enfant âgée de 2 ans, d'origine congolaise, est drépanocytaire homozygote SS d'expression sévère. Elle a déjà présenté 2 syndromes thoraciques aigus (à 10 mois et 1 an de vie), un épisode d'anémie hémolytique aiguë sévère (à 5 mois) ayant nécessité une transfusion sanguine et trois crises vaso-occlusives ayant conduit à des hospitalisations. Son taux de base d'hémoglobine était à 9,5g/dl. Ses vaccins étaient à jour.

Elle était suivie depuis l'âge de 2 mois pour une drépanocytose diagnostiquée suite au dépistage néonatal et recevait un traitement par oracilline et spéciafoldine. Elle n'avait pas de traitement de fond. Ses 2 frères aînés étaient sains (respectivement homozygote AA et hétérozygote AS) et non compatibles pour une éventuelle allogreffe de moelle osseuse.

2.2. Histoire de la maladie

Le 15 janvier 2010, à son retour du Congo, l'enfant a présenté dans l'avion une fièvre à 40°C associée à des douleurs articulaires. La chimioprophylaxie anti-palustre par Malarone® avait été correctement réalisée, ainsi que la vaccination contre l'hépatite A et la fièvre jaune.

Le 16 janvier 2010, l'enfant a été admise aux urgences pédiatriques, car elle présentait un état général altéré : fébrile à 40°C et tachycarde. L'examen clinique a mis en évidence une douleur importante des membres inférieurs à la mobilisation passive. Le bilan biologique effectué retrouvait un syndrome inflammatoire se majorant rapidement (Protéine C-Réactive (CRP) à 267,8mg/L ; Globules blancs à 24, 8 G/L) avec une anémie hémolytique (Hémoglobine à 7,7g/dl) et un ictère cholestasique (bilirubine conjuguée à 46µmol/L). L'hémoculture était positive à salmonella non typhi (Figure 6). Les échographies cardiaque et

abdominale étaient normales, ainsi que la goutte épaisse et l'examen du liquide céphalorachidien.

Cette enfant a donc présenté une septicémie à *salmonella non typhi* mal tolérée associée à des douleurs osseuses diffuses témoignant de phénomènes vaso-occlusifs, lit de multiples infections secondaires localisées (ostéomyélites et arthrites multifocales) à salmonelle.

Elle a été hospitalisée en service de pédiatrie communautaire et traité par céfotaxime (150mg/kg/j) en intraveineux. Ses douleurs osseuses ont été prises en charge par de la morphine à 0.025mg/kg/h avec des bolus de 0,03mg (maximum 4 par heure).

2.3. Évolution

Le 18 janvier 2011, l'enfant restait fébrile et les hémocultures positives à salmonella non typhi après 48 heures d'antibiothérapie (bactériémie persistante). La posologie du céfotaxime a alors été augmentée à 200mg/kg/j et la ciprofloxacine (20mg/kg/j) a été ajoutée.

Le 19 janvier 2011, La scintigraphie osseuse réalisée retrouvait de multiples zones de fixation évoquant des lésions infarctiques d'âges différents et une hyperfixation au niveau de l'extrémité inférieure du tibia droit en faveur d'une arthrite de la cheville droite (figure 7).

Le 20 janvier 2010, devant un tableau de déglobulisation hémolytique à 5,3g/dl d'Hb, l'enfant a bénéficié d'un échange transfusionnel, avec une Hb post-transfusionnelle à 8,2g/dl. L'enfant fébrile a présenté une cheville droite douloureuse, inflammatoire et œdématiée. L'hémoculture restait positive à *salmonella non typhi* (4^{ème} jour de sa bactériémie). La ciprofloxacine a alors été augmentée à 30mg/kg/j et l'enfant a fait l'objet d'une ponction lavage de l'articulation de la cheville droite au bloc chirurgical sous anesthésie générale. La ponction a permis l'évacuation de pus, qui est resté stérile en culture. L'enfant est sortie de la salle d'opération en ventilation spontanée. Au cours du transfert en salle de réveil, elle a

présenté une bradycardie à 30 battements par minute (d'une durée inférieure à 5 minutes). Elle a été ventilée artificiellement, et a bénéficié d'un massage cardiaque externe. La reprise d'une activité cardiaque propre avait nécessité outre le massage cardiaque externe, l'administration en intraveineux de 100 gammas d'atropine, puis 2 fois 100 gammas d'adrénaline et 300 gamma d'adrénaline. Le bilan biologique effectué au décours de cet arrêt cardiaque, retrouvait des lactates à 6,9mmol/L. Dans les suites de cet arrêt cardiaque, l'enfant a été transférée en réanimation pédiatrique. A son arrivée en réanimation, son hémodynamique était stable. Sur le plan infectieux, l'hémoculture était toujours positive à *salmonella typhi* malgré la poursuite de la bi-antibiothérapie. Le prélèvement articulaire de pus, effectué au bloc opératoire n'a pas retrouvé de germe. Sur le plan hématologique, l'enfant a bénéficié à son retour du bloc opératoire d'une transfusion sanguine devant une Hb à 6,9g/dl.

Le 21 janvier 2011, l'enfant extubée présentait un état de conscience altéré, réagissant à la douleur mais sans contact réel. Le scanner cérébral effectué était normal, il ne retrouvait ni signe d'accident vasculaire cérébral, ni abcès. L'électroencéphalogramme (EEG), mettait en évidence un tracé lent sans signe de focalisation, ni signes paroxystiques. La ponction lombaire était normale. La biologie ne retrouvait pas de stigmata d'anoxo-ischémie prolongée : pas de cytolysé hépatique, pas d'insuffisance rénale, lactate < 2mmol/L. Le cathéter posé en jugulaire interne droite, a été retiré car non fonctionnel et remplacé par un cathéter central jugulaire interne gauche. L'enfant était toujours fébrile sous bi-antibiothérapie (ciprofloxacine et céfotaxime), et très douloureuse malgré l'administration intraveineuse en continue de morphine à la dose 0.4mg/kg/j.

Le 22 janvier 2011, l'enfant a été réintubée et sédatur devant un tableau évocateur d'hypertension intra-crânienne : score de Glasgow fluctuant entre 7 et 9, poussée d'hypertension systémique associée à un effondrement de la vélocité du doppler transcrânien (auparavant normal : IR=0,57 et IP=0,96). Ses pupilles étaient en myosis réactif. Elle ne présentait pas de signes de localisation.

Le 24 janvier, la sédation a été progressivement diminuée. Le scanner sans injection de contrôle était normal et l'enfant plus réactive. L'IRM cérébrale retrouvait des signes bilatéraux de souffrance des noyaux gris centraux avec un hypersignal en diffusion, (figure 8). Sur le plan infectieux, l'antibiothérapie par céfotaxime a été complétée par de la vancomycine à 40mg/kg/j en continue après une dose de charge et de la gentamycine du fait de la persistance de la fièvre et l'existence d'une hémoculture prélevée au cathéter le 21/01 positive à *staphylococcus hominis* (figure 9).

Le 25 janvier, neurologiquement l'enfant était très fluctuante avec une réactivité non corrélée aux bolus de sédation. L'EEG réalisé sous hypnovel, morphine et kétamine, restait lent aréactif, sans élément paroxystique. La sonde d'intubation obstruée a été changée. L'alimentation entérale a été débutée sur sonde naso-gastrique. La vancocinémie dosée était en zone infra-thérapeutique (6.3mg/l) et la posologie a été augmentée à 60mg/kg/j. Les hémocultures du 22/01/11 prélevées sur cathéter et du 23/01/11 prélevée en périphérie, étaient stériles. L'hémoculture prélevée sur cathéter le 24/01/11 était positive cette fois à *staphylococcus epidermidis* (figure 10).

Le 27 janvier, l'enfant était plus réactive aux soins, mais sans contact véritable. Le troisième EEG était identique aux précédents avec un tracé lent aréactif. L'antalgie par morphine a été

augmentée à 1mg/kg/j devant une enfant non soulagée. Sa cheville droite était particulièrement douloureuse mais ne présentait pas d'épanchement à l'échographie. L'enfant présentait des pics fébriles quotidiens, l'hémoculture sur cathéter du 26/01/11 était stérile. L'HbS était à 20%, le 26/01/11.

Le 29 janvier, l'enfant est restée fébrile et l'hémoculture sur cathéter du 27/01/11 était toujours positive à *staphylococcus epidermidis*. La posologie de la vancomycine à 70mg/kg/j était de nouveau augmentée à 90mg/kg/j devant une vancocinémie infra-thérapeutique dosée à 11mg/l. L'enfant a été extubée, elle était plus présente, ouvrait les yeux mais sans suivi du regard. Elle restait douloureuse au niveau du coude et de la jambe gauche sans signe d'inflammation locale.

Le 31 janvier 2011, l'enfant a présenté une arthrite du coude gauche avec un épanchement à l'échographie. Le traitement antibiotique par céfotaxime et ciprofloxacine a été poursuivi. Au niveau chirurgical, la ponction articulaire a été programmée sous anesthésie locale, étant donné l'histoire récente d'arrêt cardiaque post-anesthésie générale chez cette enfant. Du fait d'une vancocinémie infra-thérapeutique malgré des posologies importantes (90mg/kg/j), l'enfant a été mis sous linezolide. L'enfant restait peu réactive, avec un contact fluctuant. Elle ouvrait les yeux à la voix, mais le suivi était impossible. Elle avait une raideur extra-pyramidale et présentait un bruxisme. L'IRM de contrôle retrouvait une régression complète des hypersignaux en séquence de diffusion des noyaux gris centraux. Par contre la filière ventriculaire était élargie, témoin d'une atrophie de la substance blanche débutante. (Figure 11)

Le 01 février 2011, devant un tableau hyperalgique persistant, le rivotril et le laroxyll ont été rajoutés au traitement morphinique de l'enfant qui gémissait en continu. Elle a bénéficié d'un nouvel échange transfusionnel. Le linézolide a été augmenté à 40 mg/kg/j (linézolidémie basse à 2,5 mg/l).

Le 02 février, l'hémoculture sur cathéter du 01/02/11 était de nouveau positive à *staphylococcus epidermidis* (3^{ème} hémoculture positive à ce germe). Au niveau antalgique, la kétamine a été ajoutée à dose hyperalgésique 0.1mg/kg/h ainsi que le laroxyll (II gouttes par jour avec une augmentation progressive à V gouttes).

Le 04 février, l'enfant a bénéficié d'une nouvelle anesthésie générale pour la réalisation d'une ponction lavage de son coude gauche devant la récurrence d'arthrite, et le changement de son cathéter central, reposé en jugulaire interne droite devant son sepsis non contrôlé. Elle a été extubée dès son retour de bloc opératoire sans difficulté. Le traitement antalgique était majoré à 0.8mg/kg/j de morphine, 1mg/kg/j de tranxène, 0.1mg/kg/h de kétamine, 0.05mg/kg/j de clonazépam, laroxyll 0.7mg/kg/j, paracétamol 15mg/kg/6h et 0.5gouttes/kg/j d'artane. La linézolidémie était à 3,2mg/l.

Le 9 février 2011, l'enfant restait fébrile à 39°C sous linézolide, ciprofloxacine et céfotaxime. Les dernières hémocultures depuis le 4 février étaient stériles. Il n'y avait pas de nouvelles atteintes articulaires. L'antibiothérapie a été changée pour du céfotaxime et de la fosfomycine en intra-veineux. Sous morphine à 0,9mg/kg/j, kétamine 0.1mg/kg/h, rivotril 0.05mg/kg/j en IV, laroxyll 1mg/kg/j, tranxène 1mg/kg/j, atarax 2mg/kg/j (en 2 fois), et artane 0.5 gouttes/kg/j pour ses rétractions musculaires, l'enfant était mieux soulagée. Toutefois dans ses phases d'éveil, elle restait geignarde.

Le 11 février 2011, l'enfant était toujours fébrile malgré une biantibiothérapie par céfotaxime et fosfomycine. L'arthrite du coude gauche s'est aggravée avec un humérus augmenté de volume. L'échographie retrouvait une infiltration péri-métaphysaire de l'humérus gauche, hyper échogène évoquant une ostéomyélite humérale inférieure avec des abcès sous périostés et des lacunes d'ostéolyses en regard (figure 12). L'enfant est opéré le jour même pour drainage des abcès. Le cathéter de drainage était en place au niveau des abcès sous périostés (figure 13). En pré-opératoire l'enfant a bénéficié d'un échange transfusionnel permettant de remonter l'Hb de 8,7g/dl à 9,4g/dl et d'abaisser l'HbS à 23,4%.

Le 14 février 2011, la radiographie de l'humérus gauche retrouvait une fracture pathologique de la tête humérale gauche avec un humérus très remanié. La radiographie du fémur droit retrouvait une réaction périostée (figure 14). L'échographie de la cheville droite était normale. L'augmentation de la morphine à 1mg/kg/j, et de la kétamine à 0.5mg/kg/h en plus du laroxy, rivotril et artane a permis une meilleure analgésie.

Le 15 février 2011, le redon de drainage des abcès sous périostés de l'humérus gauche a été enlevé. La radiographie du coude droit mettait en évidence une ostéomyélite de l'humérus droit (figure 15) confirmée sur l'échographie (figure 16) retrouvant une infiltration hyper échogène en regard de la métaphyse inférieure de l'humérus avec une petite zone d'ostéolyse antérieure et une infiltration périostée en regard, sans formation collectée individualisable, ni épanchement. L'échographie mettait aussi en évidence des signes d'ostéomyélite ulnaire droite avec infiltration métaphysaire de l'ulna droit et zone d'ostéolyse en regard. La scintigraphie osseuse (figure 17) retrouvait de nombreux foyers de fixation en rapport avec des infarctus osseux et était en faveur d'une ostéomyélite de l'humérus droit. Devant les cris

et pleurs de l'enfant dès son réveil, la morphine a été augmentée à 1,5mg/kg/j, ainsi que le laroxyll avec une légère efficacité clinique.

Le 20 février 2011, devant deux hémocultures (17 et 20/02/11) positives à *candida albicans*, l'enfant a été mis sous fungizone (à 0,5mg/kg/j puis 1mg/kg/j à 48h en plus de sa bithérapie par ciprofloxacine et céfotaxime). Le bilan d'extension de cette candidémie (fond d'œil, échographie cardiaque...) n'a retrouvé qu'une candiurie associée.

Le 23 février 2011, le cathéter a été retiré (culture stérile) et remplacé par une voie périphérique. Le traitement par fungizone a été relayé par du triflucan 10mg/kg/j IV. L'hémoculture était stérile. L'enfant était enfin apyrétique (sous ciprofloxacine et céfotaxime) à presque deux mois de traitement antibiotique en intra-veineux (figure 18). Elle était plus réactive malgré sa forte sédation avec un suivi du regard.

Le 01 mars 2011, un nouveau cathéter central jugulaire interne droit était mis en place pour la poursuite de l'antibiothérapie en intra-veineux jusqu'à 2 mois après l'apyrexie de l'enfant. Le geste a été réalisé sans difficulté en réanimation sous kétamine, hypnovel. Devant une HbS à 34,5%, un échange transfusionnel a eu lieu le lendemain afin de maintenir un taux inférieur à 30% d'HbS. Les antalgiques sont diminués progressivement : morphine 0.7mg/kg/j, kétamine 0.5mg/kg/h, hypnovel 0.05mg/kg/j, tranxene 2mg/j, laroxyll 10gttes le soir, devant une enfant ne présentant plus de phases de pleurs. Les radiographies de squelette retrouvaient une nouvelle lésion du fémur droit, une soufflure périostée, sans abcès à l'échographie.

Le 09 mars 2011, un cathéter Broviak a été posé au bloc opératoire pour la réalisation des échanges transfusionnels au long cours et la fin de l'antibiothérapie. L'enfant avait une Hb à

12,7g/dl avec une HbS à 25,2% avant le geste opératoire, elle a bénéficié d'une hyperhydratation et d'une oxygénation durant le geste. Il n'y a pas eu de complication péri-opératoire. Sur les radiographies osseuses, la cicatrisation était en cours avec une consolidation de l'humérus gauche (figure 19).

Le 19 mars 2011, l'enfant a été transférée en service de pédiatrie spécialisée. Au niveau infectieux, elle était strictement apyrétique depuis le 23 février. La bi-antibiothérapie intraveineuse (céfotaxime à 200mg/kg/j et ciprofloxacine à 30mg/kg/j) a été poursuivie jusqu'à plus de 2 mois après l'apyrexie complète de l'enfant et l'absence de récurrence osseuse. Au total, l'enfant a bénéficié de 4 mois d'antibiothérapie. Le triflucan (10mg/kg/j) a été poursuivi pour une durée totale de 21 jours à partir de la négativation des prélèvements bactériologiques (hémocultures le 22/02/2011 et urines le 27/02/2011). Les antalgiques ont été progressivement diminués (kétamine à 0.1mg/kg/h, clonazépam à 0.01mg/kg/j, morphine à 0.4mg/kg/j avec des bolus de 50mcg/kg (maximum 2 bolus/heure), tranxène à 0.2mg/kg/j, paracétamol à 15mg/kg/6h, laroxyll X gouttes le soir et artane IV gouttes/8h). La consolidation osseuse se poursuivait sans l'apparition de nouvelles lésions (figure 20).

Le 14 avril 2011, l'enfant était prise en charge en centre de rééducation. Les infections ostéo-articulaires étaient guéries après 4 mois d'antibiothérapie par voie intra-veineuse. Les lésions osseuses étaient consolidées avec sur les radiographies du 24/04/11, l'apparition de cals osseux (figure 21). Son état neurologique était très inquiétant avec une enfant encéphalopathe présentant un contact fluctuant. Aujourd'hui, avec 9 mois d'évolution, l'enfant n'a pas présenté de récupération sur le plan neurologique.

Nous avons rapporté l'histoire d'une enfant drépanocytaire SS qui a présenté un sepsis à salmonella non typhi. L'évolution a été marquée par la dissémination de l'infection sous une association antibiotique bactéricide aboutissant à une atteinte ostéo-articulaire multi-focale : arthrite de la cheville droite, arthrite du coude gauche, ostéomyélite de l'humérus gauche (complicquée d'une fracture pathologique de la tête humérale), ostéomyélite de l'humérus, de l'ulna et du radius droit, ostéomyélite du fémur droit. Cette longue prise en charge a été compliquée de 2 infections nosocomiales à staphylocoque sur cathéter et d'une candidémie (*candida albicans*). Enfin, l'enfant qui a présenté un arrêt respiratoire au bloc opératoire au décours d'une ponction articulaire sous anesthésie générale, a développé une encéphalopathie multifactorielle dont les séquelles sont très lourdes.

3. Discussion

Nous rapportons ici chez une jeune enfant drépanocytaire SS un cas d'infection ostéoarticulaire singulier par son caractère multi focal dont l'évolution chronique sur plusieurs mois illustre tragiquement les difficultés de prise en charge de ces enfants drépanocytaires pour les pédiatres, les infectiologues, les hématologues, les anesthésistes, les chirurgiens infantiles et les médecins de la douleur.

3.1. L'infection ostéo-articulaire

Les complications infectieuses chez les drépanocytaires entraînent une morbidité et mortalité importante, liées d'une part à la fréquence accrue de ces infections et de leur répétition, d'autre part à leur gravité liée au terrain et à la pathogénicité des germes. Sur une cohorte de 108 enfants drépanocytaires kenyans (vaccinés seulement contre l'hæmophilus b) présentant une bactériémie : 40,7% sont dues à *Streptococcus pneumoniae*, 17,6% à *Salmonella non typhi* et 12,0% à *Haemophilus influenzae b* [16]. Dans l'observation rapportée, l'enfant présente un sepsis à *salmonella non typhi* compliquée d'ostéomyélite et d'arthrites multifocales dont la prise en charge thérapeutique a été difficile. Les drépanocytaires sont particulièrement susceptibles aux infections à salmonelle [27]. Ces infections sont 25 fois plus fréquentes chez les drépanocytaires que dans la population non atteinte, car la rate est le site préférentiel de présentation pour les antigènes liposaccharides comme l'antigène O des salmonelles [7]. Leur morbidité est importante de par la fréquence des complications infectieuses ostéoarticulaires (associés dans 77% des cas de bactériémies) [25]. Sous bi antibiothérapie par céfotaxime (rapidement augmenté à 48h à 200mg/kg/j) et ciprofloxacine ajouté à 48h d'évolution et rapidement augmentée à 30mg/kg/j, l'enfant fébrile présente une atteinte osseuse multifocale : arthrite de la cheville droite, puis lésions d'ostéomyélites diffuses de l'humérus gauche, une arthrite du coude gauche avec des abcès sous-périostés et

des lésions d'ostéomyélites de l'humérus, radius, ulna et fémur droit. Les infections ostéoarticulaires sont fréquentes chez l'enfant drépanocytaire du fait de facteurs favorisants mécaniques. L'hématopoïèse accrue dans le cadre de l'anémie hémolytique chronique régénérative associée est responsable d'un grand espace médullaire osseux [7]. La répétition de crises vaso-occlusives est à l'origine d'infarctus osseux et d'ostéonécroses aseptiques favorisant la pullulation bactérienne puis l'infection osseuse [28]. L'ostéomyélite reste la complication infectieuse la plus fréquente des bactériémies à salmonelles. Dans l'étude de L.H. Richards, 11 bactériémies à salmonelles non typhi sont décrites. Les sites secondaires infectieux sont majoritairement l'os (45% IC95% 21-72) et l'articulation. Leur prise en charge a nécessité des traitements d'antibiothérapies prolongés (en moyenne 53 jours) avec du chloramphénicol puis à partir de 1990 de la ciprofloxacine associé à des ponctions lavages articulaires au bloc. Les enfants avaient tous présenté auparavant des CVO au niveau de la zone infectée [27]. Les arthrites sont plus inhabituelles (3% d'arthrites dont 0,25% multifocales sur une cohorte de 2000 drépanocytaires adultes dans l'étude d'Hernigou) et souvent associées à une ostéomyélite. En revanche, et contrairement à notre patiente, parmi ces 59 drépanocytaires présentant une arthrite, aucun ne présentait d'arthrite à salmonelle (59,3% d'arthrite à *staphylococcus aureus*) [29]. Dans l'observation rapportée, nous voyons aussi la difficulté diagnostique entre une crise vaso-occlusive et une ostéomyélite [27]. L'enfant a consulté aux urgences pour un sepsis à *salmonella non typhi* et des douleurs osseuses diffuses témoins de crises vaso-occlusives sans signe d'infection ostéoarticulaire. Ces crises vaso-occlusives ont été le lit des infections osseuses secondaires au sepsis à salmonelle. Elle a rapidement présenté des signes d'arthrite de la cheville droite à 4 jours de fièvre avec, malgré une prise en charge médicochirurgicale adaptée de cette arthrite septique, une évolution dans un premier temps défavorable avec une atteinte osseuse multifocale : arthrite de la cheville droite, puis lésions d'ostéomyélites diffuses (humérus gauche) et arthrite

du coude gauche avec des abcès sous-périostés, compliquée d'une fracture pathologique de la tête humérale gauche. Secondairement après adaptation du traitement antibiotique et reprise chirurgicale, l'évolution a été favorable, mais le risque de séquelles fonctionnelles est important étant donné l'importance des lésions, d'où la nécessité d'un traitement prolongé et d'un suivi régulier. La crise vaso-occlusive responsable d'infarctus osseux, favorise l'infection et l'infection favorise le déclenchement de crises vaso-occlusives [30]. Il est ainsi parfois difficile de différencier une CVO, d'une ostéomyélite. Devant tout enfant fébrile drépanocytaire présentant des douleurs osseuses, un traitement antibiotique en intraveineux devra être mis en place. Les CVO osseuses fébriles sont traitées par des mesures symptomatiques et de la rocéphine, avec en cas de doute la réalisation d'une imagerie. Il faut prendre en charge l'enfant comme si c'était une ostéomyélite au moindre doute, pour ne pas prendre de retard étant donné le risque des séquelles orthopédiques et infectieuses.. Les deux germes les plus fréquents des infections ostéoarticulaires du drépanocytaire, sont la salmonelle et le staphylocoque [16, 24, 28]. L'étude de Akakpo-Numado, confirme ces données avec sur une cohorte de 32 cas d'ostéomyélites chez des drépanocytaires au Togo, 19% d'infections à *salmonella non typhi*, 22% à *staphylococcus aureus* et 44% d'infections non documentées (pas d'hémoculture, antibiothérapie préalable...) [31]. La prise en charge des infections ostéo-articulaires dans ces études réalisées en Afrique, diffèrent de celles des pays occidentaux, où tous les enfants peuvent bénéficier d'une hémoculture et d'une antibiothérapie choisie au long terme (adaptation des antibiothérapies au résultats cliniques et biologiques et non pas en fonction des médicaments disponibles : changement, interruption précoces liés à des ruptures de stock).

Dans l'observation, nous voyons bien la difficulté de traiter les infections chez les drépanocytaires, avec un échec de la prise en charge habituelle (chirurgie et antibiothérapie intraveineuse). L'apyrexie n'a pu être obtenue qu'à 6 semaines de prise en charge après de

multiples adaptations thérapeutiques et reprises chirurgicales, responsables d'une hospitalisation et d'une antibiothérapie intraveineuse prolongées (4 mois). Ces difficultés thérapeutiques sont fréquentes et souvent rapportées [32]. Dans l'étude d'Aguéhoundé, rapportant 25 cas d'ostéomyélites et 6 cas d'ostéoarthrites chez des drépanocytaires en Côte d'Ivoire, une bithérapie a été utilisée dans 69% des cas. Du fait de la gravité de ces infections et de leurs risques de séquelles, l'utilisation des fluoroquinolones dans 34,4% des cas chez ces jeunes enfants (<15 ans), semble justifiée [33]. Pour ces patients la posologie des antibiotiques semble devoir être supérieure d'emblée avec en cas d'inefficacité un dosage des antibiotiques, afin d'adapter la posologie et d'obtenir un taux dans la zone thérapeutique. Nous n'avons cependant retrouvé aucune donnée sur le sujet dans la littérature. De même il est usuel de recourir à une antibiothérapie prolongée (4 mois de bithérapie intraveineuse dans l'observation rapportée). Cette longue prise en charge en réanimation n'a pas été sans conséquence. L'enfant a présenté une infection nosocomiale sur cathéter central à *staphylococcus hominis* et *epidermidis* ayant nécessité son retrait et un traitement par vancomycine puis linezolid devant des vancomycinémies inefficaces ; ainsi qu'une candidose systémique nosocomiale traitée par triflucan.

La prise en charge des infections chez les drépanocytaires est une urgence thérapeutique. Elle doit être rapide avec des antibiotiques adaptés aux germes des enfants drépanocytaires et à doses efficaces afin de permettre une guérison rapide et d'éviter les évolutions chroniques pourvoyeuses de séquelles graves.

3.2. Prise en charge péri-opératoire

Le cas de l'enfant décrit ici illustre la difficulté et la dangerosité d'une anesthésie générale dans ce contexte, et attire l'attention sur la réalisation de gestes « mineurs » comme une ponction articulaire dont les conséquences peuvent devenir dramatiques. Le traitement des arthrites est urgent et médicochirurgical. Or il n'est pas anodin d'endormir un enfant

drépanocytaire et de l'opérer. Le taux d'incidence des complications péri opératoires est plus élevé chez les drépanocytaires que dans la population générale [32]. Ces complications peuvent être spécifiques à la drépanocytose (CVO, syndrome thoracique aiguë, complications post-transfusionnelles...), ou non spécifique (fièvre, infection saignement...)[34, 35]. Il y a 15% d'exacerbation de la drépanocytose en post-opératoire, avec une mortalité non nulle (<1%) [32]. La crise vaso-occlusive est la complication péri opératoire la plus fréquente chez ces malades, avant le syndrome thoracique aiguë [35]. L'augmentation du risque est lié à l'hypoxie, l'hypoperfusion, l'acidose péri opératoire, l'hypothermie, responsables de crises vaso-occlusives, de défaillances d'organes [36]. De plus la chirurgie est un facteur de stress, pouvant entraîner une réaction endothéliale, avec ischémie et crise vaso-occlusive. C'est pourquoi il faut limiter au maximum l'hypoxémie chez ces enfants avec un emploi raisonné des drogues anesthésiantes (surtout si elles sont déprimeurs respiratoires), avec de manière paradoxale une tolérance de ces patients aux antalgiques, nécessitant souvent le recours à de fortes doses d'opioïdes. De plus ces enfants de par les atteintes vasculaires, l'anémie, les atteintes pulmonaires, ont une réserve moindre face à une hypoxie [32].

Dans l'observation rapportée, l'enfant a présenté un arrêt cardio-respiratoire en post-opératoire immédiat. Devant un état neurologique inquiétant à l'extubation, il est décidé d'une imagerie par résonance magnétique (IRM), réalisée 4 jours après l'arrêt cardiaque, qui met en évidence des signes de souffrance cérébrale avec des hyper signaux en diffusion des noyaux gris centraux. Cette enfant présentait avant cet épisode un développement strictement normal, et compte tenu de son jeune âge nous ne disposons pas d'élément d'évaluation basale pour l'existence d'une éventuelle vasculopathie cérébrale sous jacente, qui aurait pu faire le lit d'un accident vasculaire périopératoire. L'enfant récupère très lentement mais 9 mois après l'événement, elle reste neurologiquement très inquiétante avec des électro-encéphalogrammes lents sans signes paroxystiques. Il est difficile d'établir la part de

responsabilité entre un AVC, et l'anoxie cérébrale suite à l'arrêt cardiaque post-opératoire, dans les séquelles neurologiques de cette enfant. Son encéphalopathie actuelle est probablement d'origine multifactorielle. La multiplication des agressions cérébrales (l'anoxie cérébrale lors de l'arrêt respiratoire, les épisodes d'anémies sévères, le syndrome inflammatoire important difficilement contrôlé avec une fièvre élevée...) sur un cerveau possiblement déjà fragilisé par une vasculopathie cérébrale infraclinique fréquente chez les drépanocytaires [10, 37] (l'enfant avait un développement neurologique normal auparavant mais aucune IRM et aucun doppler transcrânien n'avaient été réalisés) a concouru aux séquelles neurologiques catastrophiques chez cette enfant. Cette observation souligne bien l'importance de préparer ces enfants fragiles de manière adaptée au risque chirurgical et anesthésique, même en urgence. Le risque d'une chirurgie est classiquement lié à l'intervention elle-même (type d'anesthésie, durée du geste, site opératoire, type d'intervention...), à la maladie aiguë pour laquelle il est nécessaire d'opérer, et aussi à l'existence d'une maladie chronique. Il est ainsi recommandé de réaliser en pré opératoire une numération formule sanguine, avec un dosage de l'hématocrite, une urée et créatinémie sanguine ainsi qu'une radiographie pulmonaire [34], et de s'assurer de l'exhaustivité des données transfusionnelles auprès de l'établissement français du sang. Dans l'observation rapportée, l'enfant avait été transfusée en préopératoire devant une anémie à 5,3g/dl permettant une remontée du taux d'hémoglobine à 8,2g/dl. Toutefois son taux d'HbS était à 48% avant la première anesthésie générale. Au décours de cet épisode et afin de prévenir secondairement l'apparition d'un nouvel accident vasculaire cérébral, un programme d'échange transfusionnel mensuel a été mis en place afin de maintenir un taux d'HbS < à 30%. Lors de l'anesthésie, il est important de maintenir une oxygénation correcte, d'où parfois la nécessité de les transfuser en préopératoire, et de les oxygéner en péri-opératoire. La transfusion n'est plus effectuée de manière systématique chez l'enfant drépanocytaire en

préopératoire mais elle est à discuter en fonction de chaque patient et de la chirurgie qu'il va subir. Certains auteurs proposent de classer le risque chirurgical en fonction de l'anesthésie : locale, régionale et générale. Bien sûr quelques règles ont été établies afin d'aider le clinicien. Pour une chirurgie jugée minime (une chirurgie des oreilles, du nez, des yeux, des extrémités distales, inguinale...), la transfusion préopératoire systématique n'est pas justifiée [34]. Le risque de complication est même augmenté, de par les complications post-transfusionnelles (allo-immunisation, transmission de maladies infectieuses, cependant quasi nulles dans les pays occidentaux...) [35]. En revanche, elle reste à discuter pour les chirurgies à risque moyen (chirurgie de la gorge, du système génito-urinaire, une splénectomie, une césarienne....), et semble justifiée dans les chirurgies à risque élevée (chirurgies cardiovasculaires, intra-crâniennes, intra-thoracique...). Le risque d'allo-immunisation doit être prévenu au maximum par le respect d'une compatibilité phénotypique étendue [34]. En dehors de la chirurgie abdominale, il n'a pas été établi de relation entre le taux d'hémoglobine A et le risque de complication. Pour les chirurgies abdominales, il a été montré que plus le taux d'hémoglobine A était élevé, plus le risque de crise vaso-occlusive péri-opératoire était bas; et que plus l'hémoglobine était basse et plus le risque d'accident vasculaire cérébral était élevé [35, 38]. La prise en charge péri-opératoire de ces malades est très variable, car elle est établie au cas par cas en fonction de la sévérité de la pathologie des patients et de la chirurgie qu'ils doivent subir [38], avec comme objectif de maintenir une oxygénation tissulaire et une hydratation adéquates [34].

Les drépanocytaires sont des patients à risque, toute chirurgie doit être préparée. L'anesthésie générale représente un risque important de déséquilibre de la drépanocytose et doit être anticipée au mieux (préparation du patient, monitoring précis durant l'intervention...).

3.3. Traitement de fond

Dans l'observation rapportée, l'enfant avait déjà présenté 2 syndromes thoraciques aigus, un épisode d'anémie hémolytique aiguë sévère ayant nécessité une transfusion sanguine et trois crises vaso-occlusives hospitalisées. Elle rentrait dans les indications de traitement de fond : crises vaso-occlusives fréquentes ou sévères (retentissement sur la vie quotidienne, hospitalisations...) ; ou un syndrome thoracique aigu, ou une anémie symptomatique (tableau 2) [3, 39]. La mise en place d'un traitement par hydroxyurée devait être envisagée à son retour du Congo. La drépanocytose est une maladie grave chronique responsable au long cours d'une altération des fonctions d'organes de par la répétition d'agressions récurrentes (ischémies, infections...). Les traitements de fond dans la drépanocytose sont les programmes de transfusions chroniques, et l'hydroxyurée [3]. La greffe de moelle est le seul traitement curatif de la drépanocytose [40].

Plus de 200 drépanocytaires dans le monde ont été greffés et les premières transplantations de moëlle hématopoïétique chez les drépanocytaires ont eu lieu en 1988 en France [41]. Cette thérapie curative n'est à envisager que dans les syndromes drépanocytaires majeurs (tableau 2), avec l'existence d'un donneur intra-familial HLA-compatible étant donné la lourdeur du traitement et des risques associés (rejet, maladie du greffon contre l'hôte...) [40, 41]. Pour notre patiente, il n'y avait pas de donneur intrafamilial HLA identique. En absence de donneur, les thérapies géniques en cours d'étude seraient une option intéressante [42].

Les transfusions sanguines et programmes d'échanges transfusionnels permettent d'abaisser le taux d'HbS et de diminuer le risque de polymérisation de l'Hb. Le risque de ces transfusions est double : d'une part la surcharge en fer (diminué par l'administration d'un chélateur de fer [43]) et d'autre part par l'allo-immunisation érythrocytaire. Chez notre patiente, dans les suites de son AVC, un programme d'échange transfusionnel mensuel a été mis en place afin de maintenir des taux d'Hb S < à 30 % et ainsi d'éviter toute récurrence d'AVC.

L'hydroxyurée a été proposée il y a plus de 25 ans dans le traitement de la drépanocytose SS [4]. L'utilisation de l'hydroxyurée entraîne une augmentation de l'hémoglobine F [44], une diminution du nombre de globules blancs et de l'expression des cellules adhésives responsables d'une diminution des crises vaso-occlusives, des syndromes thoraciques aigus, de l'hémolyse et ainsi des hospitalisations, des transfusions.... Les manifestations cliniques de la drépanocytose sont fortement influencées par le taux d'hémoglobine fœtale. Les patients présentant un taux d'hémoglobine F élevé font moins de crise vaso-occlusive et ont une survie plus longue [41, 45, 46]. Nous n'avons pas beaucoup de recul sur le traitement par l'hydroxyurée au long cours en particulier lorsqu'il est introduit avant l'âge de 2 ans. L'hydroxyurée étant un agent agissant sur le cycle cellulaire, la crainte que son utilisation augmente les risques de cancer secondaire notamment de leucémie est justifiée, mais n'a jamais été estimée. Les autres risques secondaires à l'utilisation de l'hydroxyurée sont une neutropénie, thrombopénie, anémie réversibles à l'arrêt du traitement [47]. Le traitement par hydroxyurée augmente la survie et la qualité de vie des patients justifiant son utilisation [45, 48]. L'intérêt de débiter tôt ce traitement est de le mettre en place avant la création de dommages irréversibles liés aux lésions de vasculopathie [4]. La balance bénéfice risque doit être étudiée pour chaque patient avant la décision d'un traitement. Ce traitement doit être initié et suivi par le pédiatre hématologue prenant en charge l'enfant.

Il est indispensable de suivre régulièrement les patients drépanocytaires, notamment aux phénotypes sévères afin de repérer les enfants présentant des manifestations graves de leur maladie pour mettre en place une thérapie précoce et ainsi prévenir la survenue d'autres complications et améliorer leur qualité de vie et survie.

3.4.Prise en charge antalgique

La prise en charge de cette enfant a été très difficile, de par son tableau hyperalgique très prolongé. Ses douleurs étaient difficiles à évaluer et à soulager, ayant nécessité de fortes doses

de morphine, kétamine, laroxyll, tranxène, atarax, artane et rivotril avec un sevrage très progressif. La douleur est un symptôme majeur, fréquent, récurrent de la drépanocytose. La prise en charge de la douleur chez l'enfant drépanocytaire est particulièrement difficile car la douleur est multifactorielle, intense et une certaine accoutumance aux antalgiques s'installe rapidement. L'évaluation de cette douleur n'est pas facile. La douleur est le symptôme majeur de la crise vaso-occlusive, manifestation fréquente de la drépanocytose. Cette douleur en elle-même est déjà plurifactorielle, elle est générée par des mécanismes somatiques, neuropathiques et vasculaires. L'utilisation concomitante de médicaments ayant un mécanisme d'action pharmacologique différent permet de contrôler les différentes composantes, origines de la douleur. Cette approche apporte une meilleure efficacité de la prise en charge de la douleur et diminue les effets indésirables de chaque médicament (de par une diminution de leur posologie respective) [49]. En plus de la douleur liée à la sévérité de la maladie, de nombreuses autres variables rentrent en compte. La perception de la douleur par l'enfant et sa famille, ses expériences liées à la douleur (habitude, tolérance d'un certain seuil), les conséquences de cette douleur avec son retentissement sur la vie de tous les jours, l'association à d'autres composantes douloureuses (anxiété, douleurs neurologiques...) constituent les multiples variables (potentiellement modifiables) de la douleur exprimée par l'enfant [50]. Les crises vaso-occlusives très douloureuses sont souvent prises en charge à domicile par une hyperhydratation et des antalgiques de niveau 2 ou 3 par voie orale. Les crises vaso-occlusives hospitalisées sont celles dont la douleur est ingérable à domicile, soit de par son intensité (persistante malgré l'application d'un plan d'action adapté et expliqué à l'enfant et à sa famille) avec la nécessité de recourir à des antalgiques de palier 3 de l'OMS, soit aussi de par l'anxiété parentale associée. Dans l'étude de Chakravorty, le recours à l'hôpital pour la prise en charge des crises vaso-occlusives est identique chez les anglais comparé aux jamaïcains. Ce qui souligne l'importance de l'éducation des enfants à la prise en

charge des douleurs [51]. Chez cette enfant la sévérité de l'atteinte de sa maladie rendait sa prise en charge compliquée. L'évolution chronique de son sepsis vers une atteinte ostéoarticulaire multifocale a entretenu des douleurs nociceptives importantes difficiles à prendre en charge. De plus l'installation d'une encéphalopathie a rendu l'évaluation de la douleur plus difficile et a ajouté des douleurs neurologiques importantes avec l'installation d'une raideur extra-pyramidale. L'hospitalisation prolongée et l'évolution chronique ont participé à l'installation d'une anxiété globale. Le recours à un médecin spécialiste de la douleur pour la prise en charge de cette enfant a été indispensable. L'étude de Benjamin en 2008 soulève l'intérêt de l'apport d'équipes spécialisées dans la prise en charge de la douleur devant ces enfants présentant de manière chronique des douleurs intenses complexes [52].

La douleur est une composante majeure de la drépanocytose et son soulagement doit être un objectif prioritaire dans la prise en charge de ces enfants. L'intervention d'équipes spécialisées de la douleur se justifie de par l'intrication de multiples composants somatiques et psychologiques dans l'expression de cette douleur.

4. Conclusion

Par cette observation, et au travers d'une forme rare d'infection ostéoarticulaire, nous avons voulu souligner la particularité et fragilité des enfants drépanocytaires. Les infections doivent être traitées de manière agressive avec une antibiothérapie à forte posologie, adaptée aux germes usuels dans ce contexte et avec un monitoring de la pharmacocinétique en fonction de l'évolution clinique. Le traitement de fond doit être anticipé de manière à limiter la survenue de telles complications, la gestion de la douleur doit être une préoccupation constante. Toute prise en charge chirurgicale doit être préparée de manière concertée et multidisciplinaire et les complications potentielles anticipées afin de diminuer le risque péri-opératoire élevé de ces patients.

5. Bibliographie

1. Makani, J., Williams, T.N. and Marsh, K., *Sickle cell disease in Africa: burden and research priorities*. Ann Trop Med Parasitol, 2007. **101**(1): p. 3-14.
2. Piel, F.B., Patil, A.P., Howes, R.E., et al., *Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis*. Nat Commun, 2010. **1**: p. 104.
3. Brandow, A.M. and Panepinto, J.A., *Hydroxyurea use in sickle cell disease: the battle with low prescription rates, poor patient compliance and fears of toxicities*. Expert Rev Hematol, 2010. **3**(3): p. 255-60.
4. Orkin, S.H. and Higgs, D.R., *Medicine. Sickle cell disease at 100 years*. Science, 2010. **329**(5989): p. 291-2.
5. Weatherall, M.W., Higgs, D.R., Weiss, H., et al., *Phenotype/genotype relationships in sickle cell disease: a pilot twin study*. Clin Lab Haematol, 2005. **27**(6): p. 384-90.
6. Steinberg, M.H., *Management of sickle cell disease*. N Engl J Med, 1999. **340**(13): p. 1021-30.
7. Stuart, M.J. and Nagel, R.L., *Sickle-cell disease*. Lancet, 2004. **364**(9442): p. 1343-60.
8. Higgs, D.R. and Wood, W.G., *Genetic complexity in sickle cell disease*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(33): p. 11595-6.
9. Paul, R.N., Castro, O.L., Aggarwal, A., et al., *Acute chest syndrome: sickle cell disease*. Eur J Haematol, 2011. **87**(3): p. 191-207.
10. Kwiatkowski, J.L., Zimmerman, R.A., Pollock, A.N., et al., *Silent infarcts in young children with sickle cell disease*. Br J Haematol, 2009. **146**(3): p. 300-5.

11. Enniful-Eghan, H., Moore, R.H., Ichord, R., et al., *Transcranial Doppler ultrasonography and prophylactic transfusion program is effective in preventing overt stroke in children with sickle cell disease*. J Pediatr, 2010. **157**(3): p. 479-84.
12. Bader-Meunier, B., Verlhac, S., Elmaleh-Berges, M., et al., *Effect of transfusion therapy on cerebral vasculopathy in children with sickle-cell anemia*. Haematologica, 2009. **94**(1): p. 123-6.
13. Mazumdar, M., Heeney, M.M., Sox, C.M., et al., *Preventing stroke among children with sickle cell anemia: an analysis of strategies that involve transcranial Doppler testing and chronic transfusion*. Pediatrics, 2007. **120**(4): p. e1107-16.
14. Booth, C., Inusa, B. and Obaro, S.K., *Infection in sickle cell disease: a review*. Int J Infect Dis, 2010. **14**(1): p. e2-e12.
15. Kutlar, A., *Sickle cell disease: a multigenic perspective of a single gene disorder*. Hemoglobin, 2007. **31**(2): p. 209-24.
16. Williams, T.N., Uyoga, S., Macharia, A., et al., *Bacteraemia in Kenyan children with sickle-cell anaemia: a retrospective cohort and case-control study*. Lancet, 2009. **374**(9698): p. 1364-70.
17. Gaston, M.H., Verter, J.I., Woods, G., et al., *Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial*. N Engl J Med, 1986. **314**(25): p. 1593-9.
18. Halasa, N.B., Shankar, S.M., Talbot, T.R., et al., *Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine*. Clin Infect Dis, 2007. **44**(11): p. 1428-33.
19. Gill, F.M., Sleeper, L.A., Weiner, S.J., et al., *Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease*. Blood, 1995. **86**(2): p. 776-83.

20. Lee, A., Thomas, P., Cupidore, L., et al., *Improved survival in homozygous sickle cell disease: lessons from a cohort study*. *Bmj*, 1995. **311**(7020): p. 1600-2.
21. Reinert, P., Benkerrou, M., de Montalembert, M., et al., *Immunogenicity and safety of a pneumococcal conjugate 7-valent vaccine in infants with sickle cell disease*. *Pediatr Infect Dis J*, 2007. **26**(12): p. 1105-9.
22. Quinn, C.T., Rogers, Z.R., McCavit, T.L., et al., *Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease*. *Blood*, 2010. **115**(17): p. 3447-52.
23. Magnus, S.A., Hambleton, I.R., Moosdeen, F., et al., *Recurrent infections in homozygous sickle cell disease*. *Arch Dis Child*, 1999. **80**(6): p. 537-41.
24. Chambers, J.B., Forsythe, D.A., Bertrand, S.L., et al., *Retrospective review of osteoarticular infections in a pediatric sickle cell age group*. *J Pediatr Orthop*, 2000. **20**(5): p. 682-5.
25. Ware, R.E., *Salmonella infection in sickle cell disease: a clear and present danger*. *J Pediatr*, 1997. **130**(3): p. 350-1.
26. Rostom, S., Bahiri, R., Srfi, N., et al., *[Multifocal septic arthritis and spondylitis due to salmonella complicating drepanocytosis]*. *Presse Med*, 2009. **38**(7-8): p. 1189-91.
27. Richards, L.H., Howard, J. and Klein, J.L., *Community-acquired Salmonella bacteraemia in patients with sickle-cell disease 1969-2008: a single centre study*. *Scand J Infect Dis*. **43**(2): p. 89-94.
28. Almeida, A. and Roberts, I., *Bone involvement in sickle cell disease*. *Br J Haematol*, 2005. **129**(4): p. 482-90.
29. Hernigou, P., Daltro, G., Flouzat-Lachaniette, C.H., et al., *Septic arthritis in adults with sickle cell disease often is associated with osteomyelitis or osteonecrosis*. *Clin Orthop Relat Res*. **468**(6): p. 1676-81.

30. Berger, E., Saunders, N., Wang, L., et al., *Sickle cell disease in children: differentiating osteomyelitis from vaso-occlusive crisis*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2009. **163**(3): p. 251-5.
31. Akakpo-Numado, G.K., Gnassingbe, K., Boume, M.A., et al., [*Current bacterial causes of osteomyelitis in children with sickle cell disease*]. Sante, 2008. **18**(2): p. 67-70.
32. Firth, P.G., *Anaesthesia for peculiar cells--a century of sickle cell disease*. Br J Anaesth, 2005. **95**(3): p. 287-99.
33. Aguehoude, C., da Silva, S.A., Dieth, A.G., et al., [*Antibiotherapy in osteoarticular infections in children suffering from hemoglobinopathy in the University Teaching Hospital of Yopougon*]. Sante, 2003. **13**(3): p. 143-7.
34. Firth, P.G. and Head, C.A., *Sickle cell disease and anesthesia*. Anesthesiology, 2004. **101**(3): p. 766-85.
35. Koshy, M., Weiner, S.J., Miller, S.T., et al., *Surgery and anesthesia in sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Diseases*. Blood, 1995. **86**(10): p. 3676-84.
36. Vichinsky, E.P., Haberkern, C.M., Neumayr, L., et al., *A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. The Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group*. N Engl J Med, 1995. **333**(4): p. 206-13.
37. Dowling, M.M., Quinn, C.T., Rogers, Z.R., et al., *Acute silent cerebral infarction in children with sickle cell anemia*. Pediatr Blood Cancer, 2010. **54**(3): p. 461-4.
38. Firth, P.G., McMillan, K.N., Haberkern, C.M., et al., *A survey of perioperative management of sickle cell disease in North America*. Paediatr Anaesth. **21**(1): p. 43-9.
39. Health, N.I.o., *The management of sickle cell disease*. 2002.

40. Bhatia, M. and Walters, M.C., *Hematopoietic cell transplantation for thalassemia and sickle cell disease: past, present and future*. Bone Marrow Transplant, 2008. **41**(2): p. 109-17.
41. Bernaudin, F., Socie, G., Kuentz, M., et al., *Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease*. Blood, 2007. **110**(7): p. 2749-56.
42. Persons, D.A., *Hematopoietic stem cell gene transfer for the treatment of hemoglobin disorders*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009: p. 690-7.
43. Vichinsky, E., Bernaudin, F., Forni, G.L., et al., *Long-term safety and efficacy of deferasirox (Exjade) for up to 5 years in transfusional iron-overloaded patients with sickle cell disease*. Br J Haematol, 2011. **154**(3): p. 387-97.
44. Steinberg, M.H., Lu, Z.H., Barton, F.B., et al., *Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: determinants of response to hydroxyurea. Multicenter Study of Hydroxyurea*. Blood, 1997. **89**(3): p. 1078-88.
45. Steinberg, M.H., Barton, F., Castro, O., et al., *Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment*. Jama, 2003. **289**(13): p. 1645-51.
46. Mueller, B.U., *When should hydroxyurea be used for children with sickle cell disease?* Pediatrics, 2008. **122**(6): p. 1365-6.
47. Strouse, J.J., Lanzkron, S., Beach, M.C., et al., *Hydroxyurea for sickle cell disease: a systematic review for efficacy and toxicity in children*. Pediatrics, 2008. **122**(6): p. 1332-42.
48. Ballas, S.K., Barton, F.B., Waclawiw, M.A., et al., *Hydroxyurea and sickle cell anemia: effect on quality of life*. Health Qual Life Outcomes, 2006. **4**: p. 59.
49. de Franceschi, L., Finco, G., Vassanelli, A., et al., *A pilot study on the efficacy of ketorolac plus tramadol infusion combined with erythrocytapheresis in the*

management of acute severe vaso-occlusive crises and sickle cell pain.

Haematologica, 2004. **89**(11): p. 1389-91.

50. Barakat, L.P., Patterson, C.A., Daniel, L.C., et al., *Quality of life among adolescents with sickle cell disease: mediation of pain by internalizing symptoms and parenting stress.* Health Qual Life Outcomes, 2008. **6**: p. 60.
51. Chakravorty, S., Newell, K., Ramchandani, J., et al., *Sickle cell disease pain in London and the Caribbean.* Arch Dis Child, 2004. **89**(3): p. 272-3.
52. Benjamin, L., *Pain management in sickle cell disease: palliative care begins at birth?* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2008: p. 466-74.

6. Annexes

Tableau 1 : Les différents génotypes de la drépanocytose

Syndromes drépanocytaires majeurs aux phénotypes sévères
<ul style="list-style-type: none">• HbSS : Homozygote pour la chaîne β^s• HbS/β^o thalassémie: Double hétérozygote sévère avec seulement la production de la chaîne pathologique β^s , absence de production de chaîne β dans la thalassémie B sévère.• HbSC : Double hétérozygote pour l'HbS et l'HbC (phénotype plus modéré)
<ul style="list-style-type: none">• Rares combinaisons de l'HbS avec Hb0 Arab, HbD Punjab

Syndromes drépanocytaires majeurs aux phénotypes modérés
<ul style="list-style-type: none">• HbS/β^+ thalassémie: sévérité moyenne à modérée avec des variations suivant les groupes ethniques• HbS/persistance héréditaire de l'Hb foetale (S/HPHP): phénotype très modéré à asymptomatique• HbS/HbE : très rare et souvent des symptômes très modérés• Rares combinaisons de l'HbS avec HbD Los Angeles, G-Philadelphia...

D'après Stuart et al, 2004

Les drépanocytaires majeurs aux pronostics sévères sont ceux étudiés dans la majorité des études dont nous parlons.

Tableau 2 : Critères d'éligibilité à la greffe de moelle hématopoïétique pour les enfants drépanocytaires

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Syndromes drépanocytaires majeurs (HbSS, HbSC, HbS β^0 -thalassémie)	
Age < 16 ans	Age > 16 ans
Donneur familial HLA identique	Pas de donneur HLA identique intrafamilial
Au moins un des paramètres suivants :	Au moins un de paramètres suivants :
- Un AVC	- Performance de Karnofsky < 70
- Un STA avec des hospitalisations fréquentes ou malgré des échanges transfusionnels	- Hépatite aiguë, fibrose portales modérée ou sévère, cirrhose
- CVO ou priapisme fréquents (2/an)	- Insuffisance rénale (taux de filtration glomérulaire < 30%)
- IRM cérébrale anormale	- Déficit neurologique sévère (>hémiplégié isolé)
- Atteinte pulmonaire stade I ou II	- Atteinte pulmonaire stade III ou IV
- Néphropathie drépanocytaire (protéinurie modérée ou sévère, taux de filtration glomérulaire à 30-50%)	- Manque de compliance aux soins médicaux
- Rétinopathie bilatérale proliférative ou atteinte visuelle majeure d'un œil	- VIH +
- Ostéonécroses multiples articulaires	
- Allo-immunisation anti-érythrocytaire (2Ac)	

Hb : Hémoglobine

HLA : Human Leukocyte Antigen

AVC : Accident vasculaire cérébral

STA : Syndrome thoracique aigu

CVO : Crise vaso-occlusive

IRM : Imagerie par résonance magnétique

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

D'après Bernaudin et al, 2007

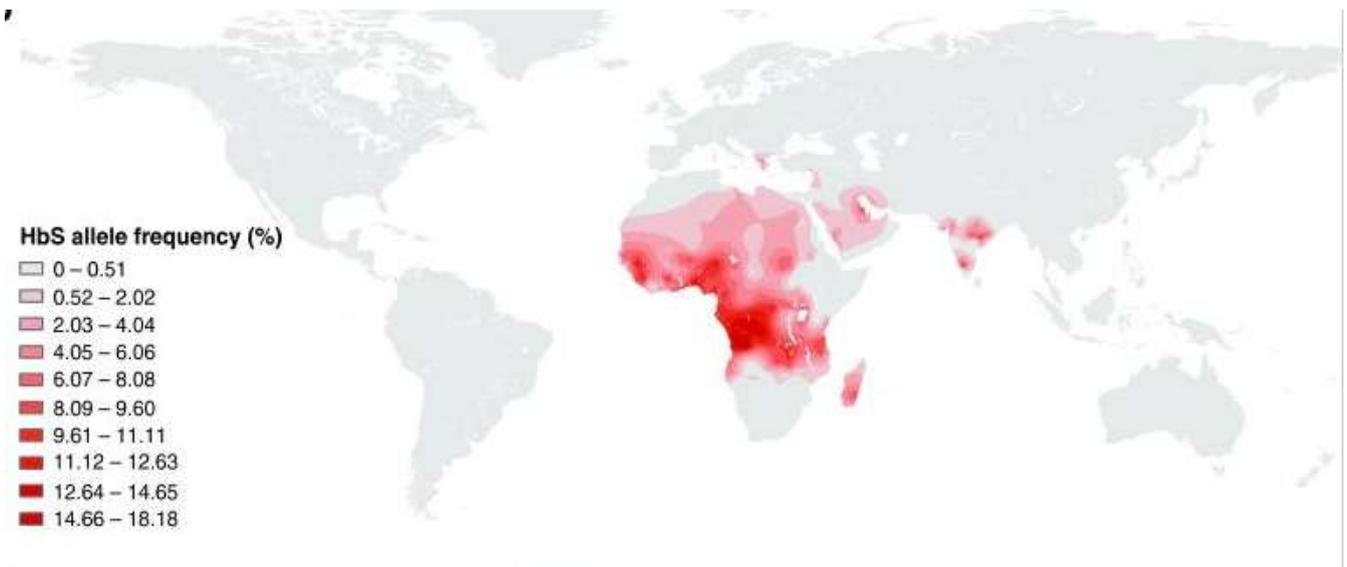


Figure 1 : Répartition du gène de la drépanocytose

Répartition de l'allèle HbS dans le monde, carte établie selon un modèle géostatistique de Bayesian à partir d'échantillon de population (les individus non-natifs des régions étudiées sont exclus).

Nette prédominance de la maladie en Afrique (70% des malades). La fréquence maximale de la prévalence de l'allèle HbS est de 18% au Nord de l'Angola. Une large aire géographique retrouve une fréquence de 9% de l'allèle HbS, du Sud du Ghana, au nord de la Zambie. En dehors de l'Afrique, la drépanocytose est présente (fréquence de l'allèle HbS > 0,5%) dans le pourtour méditerranéen et en Inde.

D'après Piel et al, 2010

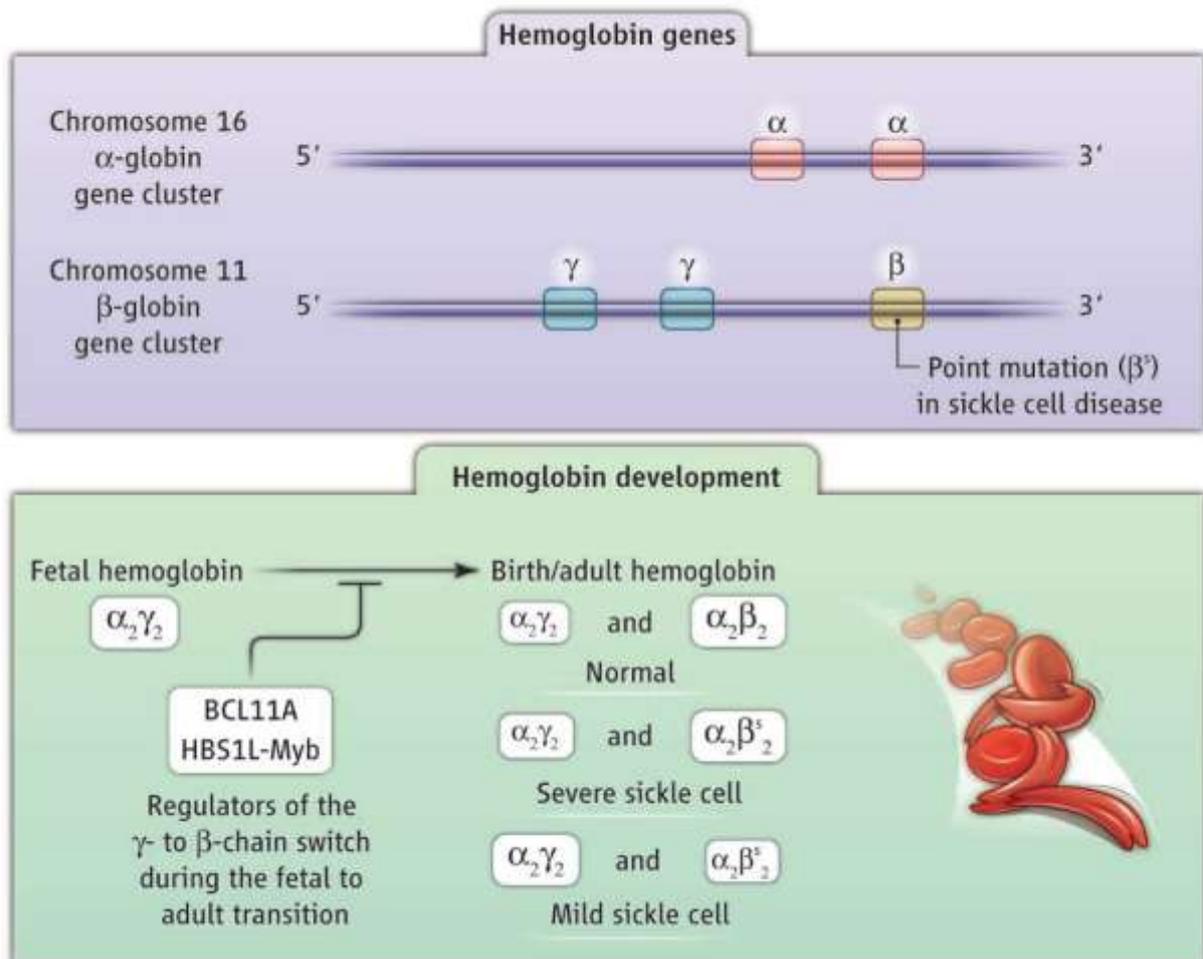


Figure 2 : La formation de l'hémoglobine

Les gènes de la chaîne γ de l'hémoglobine foetale HbF ($\alpha^2\gamma^2$) et de la chaîne β de l'hémoglobine adulte A ($\alpha^2\beta^2$) sont exprimés sur le chromosome 11. La drépanocytose est liée à la mutation de la chaîne β responsable de la formation d'une chaîne β^s pathologique. D'autres gènes interviennent dans la régulation de la synthèse des chaînes d'hémoglobine. Le locus (BCL11A) situé sur le chromosome 2 et le locus (HBS1LMyb) situé sur le chromosome 6 régulent la synthèse de l'HbF en favorisant ou pas la synthèse de la chaîne γ vs β et β^s . Certaines thérapies inversent le switch HbF en Hb adulte et, en augmentant la production d'HbF, diminuent la sévérité de la maladie.

D'après Stuart et al, 2010

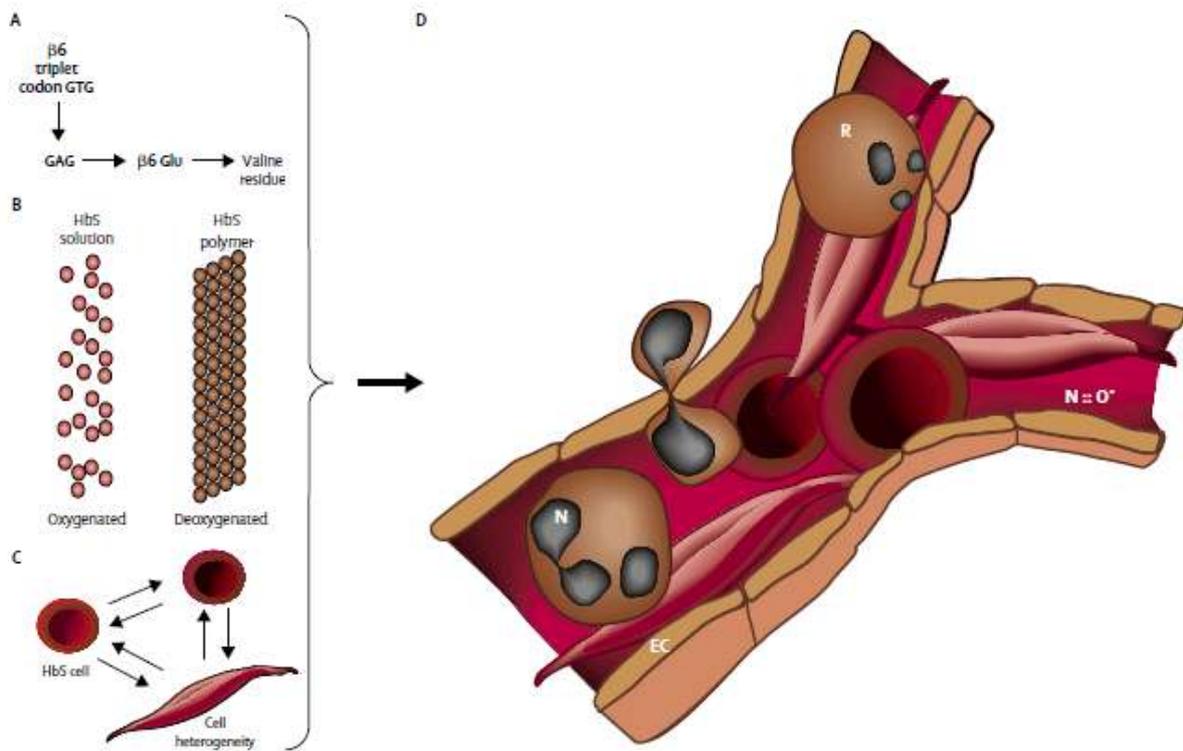


Figure 3 : Physiopathologie des crises vaso-occlusives

- (A) Substitution d'un nucléotide : l'acide glutamique par de la valine
 - (B) Polymérisation de l'HbS désoxygénée
 - (C) Déformation du globule rouge (GR) contenant HbS polymérisé, en drépanocyte (GR en forme de faucille, rigide)
 - (D) Coupe d'une bifurcation vasculaire
- EC=endothélium. R=réticulocyte. N=leucocyte.

L'obstruction de la lumière endothéliale est initiée par l'adhésion des réticulocytes à la paroi avec secondairement le blocage irréversible des drépanocytes. Les leucocytes participent aussi à la formation d'agrégats cellulaires. La dysfonction de la biodisponibilité du monoxyde d'azote (NO) est responsable d'une vasodilatation défailante.

D'après Stuart et al 2004

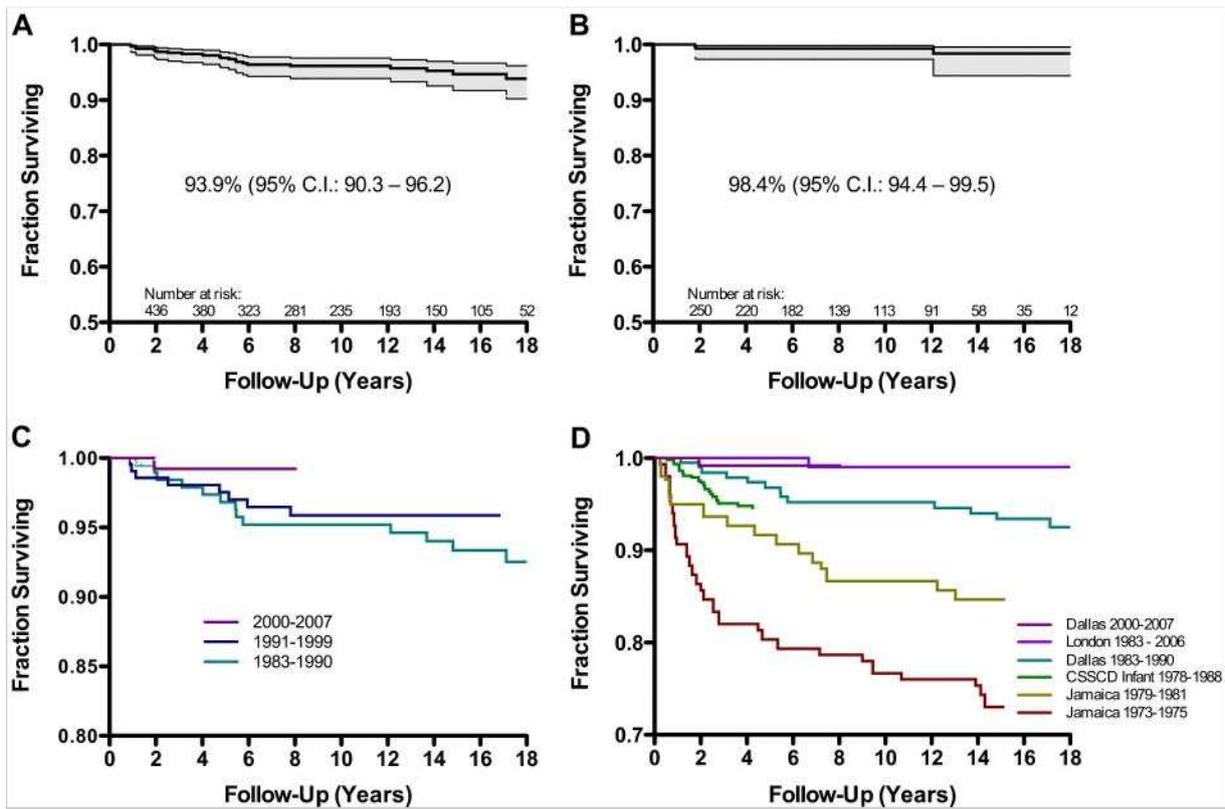


Figure 4 : Survie des enfants drépanocytaires

A. Survie globale (toutes causes de mortalité) pour les enfants drépanocytaires sévères HbSS et HbS β^0 -thalassémie. La survie estimée à 18 ans est de 93.9% (IC95%: 90.3-96.2). Les nombres indiqués sur l'axe x sont le nombre de patients inclus à chaque âge.

B. Survie globale (toutes causes de mortalité) des enfants drépanocytaires HbSC et Hb S β^+ -thalassémie. La survie estimée à 18 ans est de 98.4% (IC95% : 94.4-99.5). Les nombres indiqués sur l'axe x sont le nombre de patients inclus à chaque âge.

C. Comparaison de la survie des enfants drépanocytaires sévères HbSS et HbS β^0 -thalassémie par cohorte. Les cohortes ont été définies par années de naissance (1983-1990, 1991-1999, et 2000-2007).

D. Comparaison de la survie des enfants drépanocytaires sévères HbSS et HbS β^0 -thalassémie par cohorte. La comparaison est faite entre deux cohortes Jamaïcaines, deux cohortes de Dallas, une cohorte de Londres et une cohorte de la Cooperative Study of Sickle Cell Disease.

D'après Quinn et al, 2010

La survie des enfants drépanocytaires a nettement augmenté ces dernières années grâce à l'avènement des vaccins, de la prophylaxie par oracilline, du dépistage néonatal, et de l'éducation des parents.

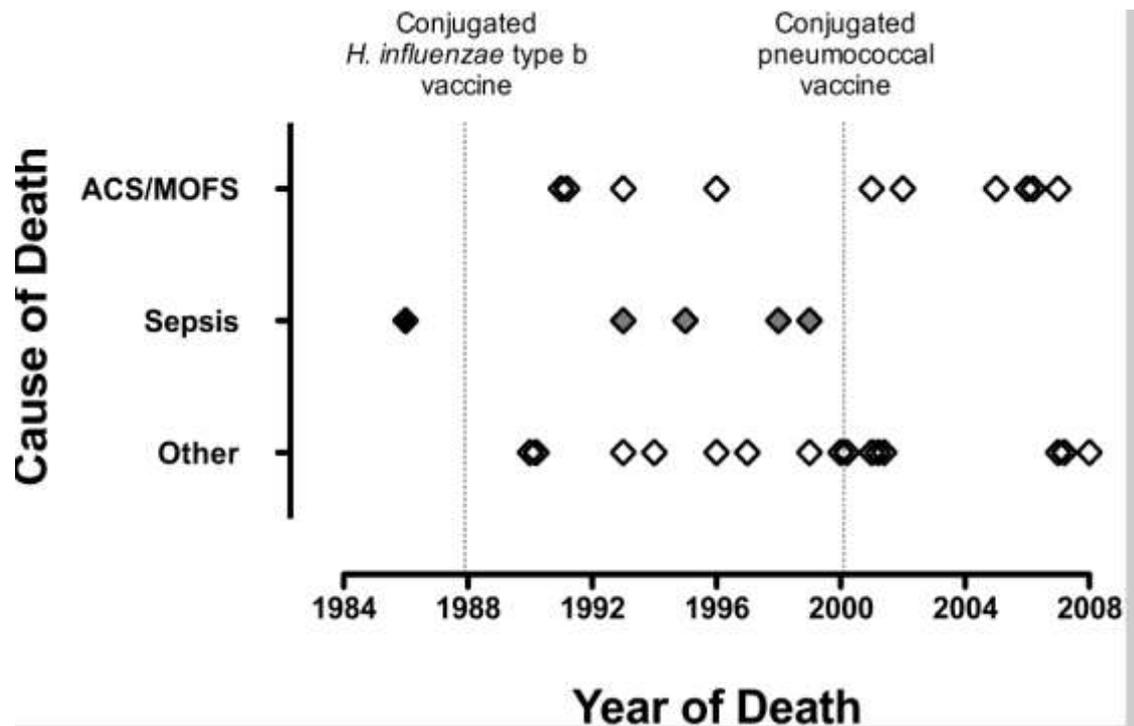


Figure 5 : Etiologie des décès des enfants drépanocytaires

ACS : Syndrome thoracique aigu
 MOFS : Défaillance multi-viscérale

Les causes principales de décès des enfants drépanocytaires auparavant infectieuses sont maintenant, après l'avènement des vaccins et des mesures prophylactiques, les syndromes thoraciques aigus et les défaillances multiviscérales.

D'après Quinn et al, 2010

HEMOCULTURE 1 FLACON
 Mode de prélèvement ponction veineuse
 Validation technique OUI
 Flaçon N° 1
 FLACON.1 positive après moins de 1 jour d'observation
 DEL.POS.FLACON.1 6h25mn
 Examen direct présence de bacilles Gram négatif

CULTURE ET IDENTIFICATION
 Identité bactérie **Salmonella spp**
 Souche identifiée à Salmonella Enteritidis par le centre national de l'Institut Pasteur Paris

ANTIB. AUTOM. : BACILLE GRAM NEGATIF STANDARD

AMPICILLINE [AMP] (SIR)	SENSIBLE
AMPICILLINE [AMP] (CMI)	<=2
AMOXI+CLAV [AMC] (SIR)	SENSIBLE
AMOXI+CLAV [AMC] (CMI)	<=2
TICARCILLINE [TIC] (SIR)	SENSIBLE
TICARCILLINE [TIC] (CMI)	<=8
PIPE+TAZO [TZP] (SIR)	SENSIBLE
PIPE+TAZO [TZP] (CMI)	<=4
ERTAPENEME [ETP] (SIR)	SENSIBLE
ERTAPENEME [ETP] (CMI)	<=0,5
IMIPENEME [IPM] (SIR)	SENSIBLE
IMIPENEME [IPM] (CMI)	<=1
CEFALOTINE [CF] (SIR)	SENSIBLE
CEFALOTINE [CF] (CMI)	<=2
CEFOXITINE [FOX] (SIR)	SENSIBLE
CEFOXITINE [FOX] (CMI)	<=4
CEFOTAXIME [CTX] (SIR)	SENSIBLE
CEFOTAXIME [CTX] (CMI)	<=1
CEFTAZIDIME [CAZ] (SIR)	SENSIBLE
CEFTAZIDIME [CAZ] (CMI)	<=1
TOBRAMYCINE [TM] (SIR)	SENSIBLE
TOBRAMYCINE [TM] (CMI)	<=1
GENTAMICINE [GM] (SIR)	SENSIBLE
GENTAMICINE [GM] (CMI)	<=1
NETILMICINE [NET] (SIR)	SENSIBLE
NETILMICINE [NET] (CMI)	<=1
AMIKACINE [AN] (SIR)	SENSIBLE
AMIKACINE [AN] (CMI)	<=2
AC.NALIDIXIQUE [NA] (SIR)	SENSIBLE
AC.NALIDIXIQUE [NA] (CMI)	4
NORFLOXACINE [NOR] (SIR)	SENSIBLE
NORFLOXACINE [NOR] (CMI)	<=0,5
OFLOXACINE [OFX] (SIR)	SENSIBLE
OFLOXACINE [OFX] (CMI)	<=0,25
CIPROFLOXACINE [CIP] (SIR)	SENSIBLE
CIPROFLOXACINE [CIP] (CMI)	<=0,25
COTRIMOXAZOLE [SXT] (SIR)	SENSIBLE
COTRIMOXAZOLE [SXT] (CMI)	<=20
NITROFURANES [FT] (SIR)	SENSIBLE
NITROFURANES [FT] (CMI)	32
FOSFOMYCINE [FOS] (SIR)	SENSIBLE

Figure 6 : Antibiogramme de la *salmonella non typhi*

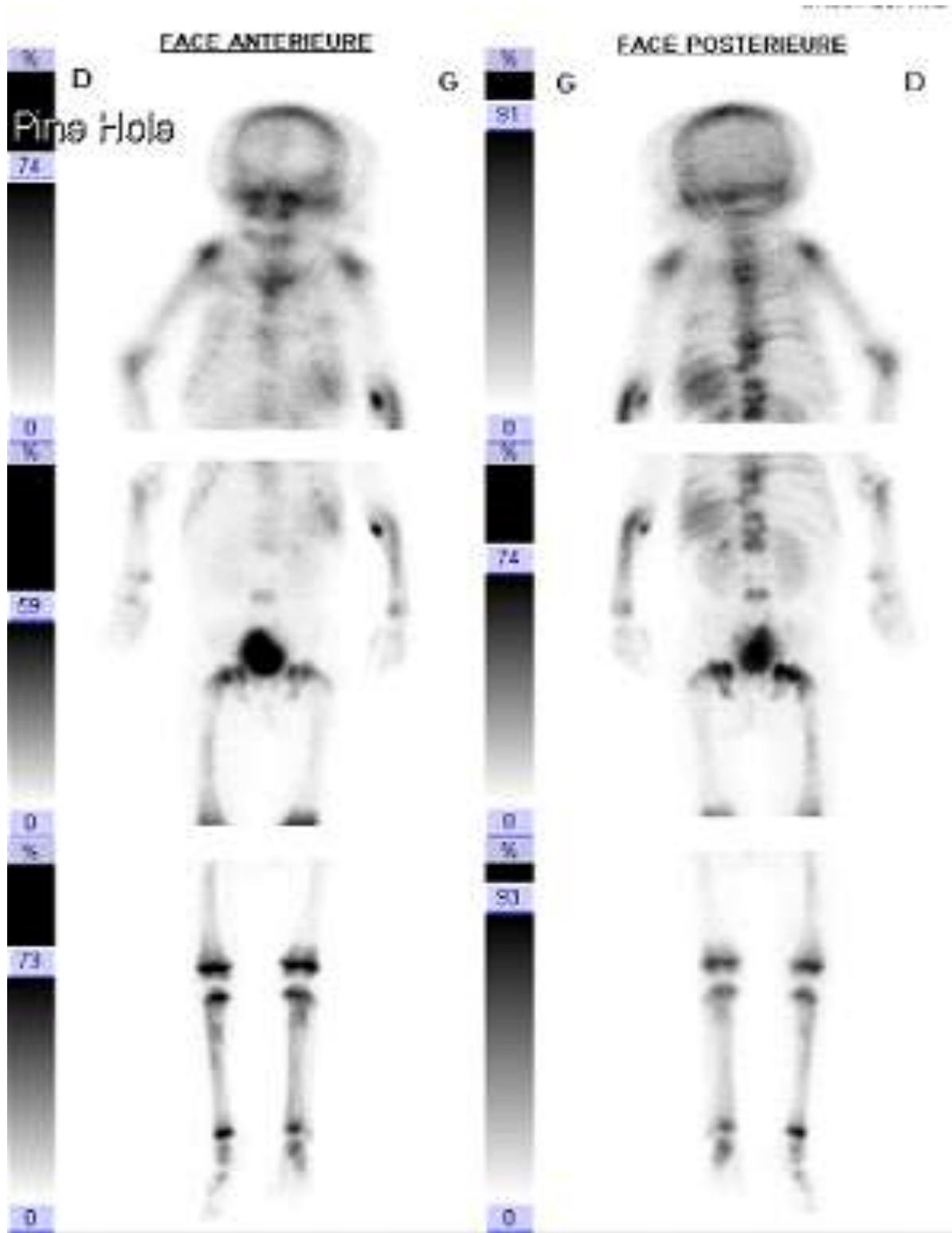


Figure 7 : Scintigraphie osseuse corps entier du 19/01/2011

Nombreuses hétérogénéités de fixation évoquant des lésions d'infarcties d'âges différents.

Légère asymétrie en faveur d'une hyperfixation de l'extrémité inférieure du tibia droit

évoquant une arthrite.

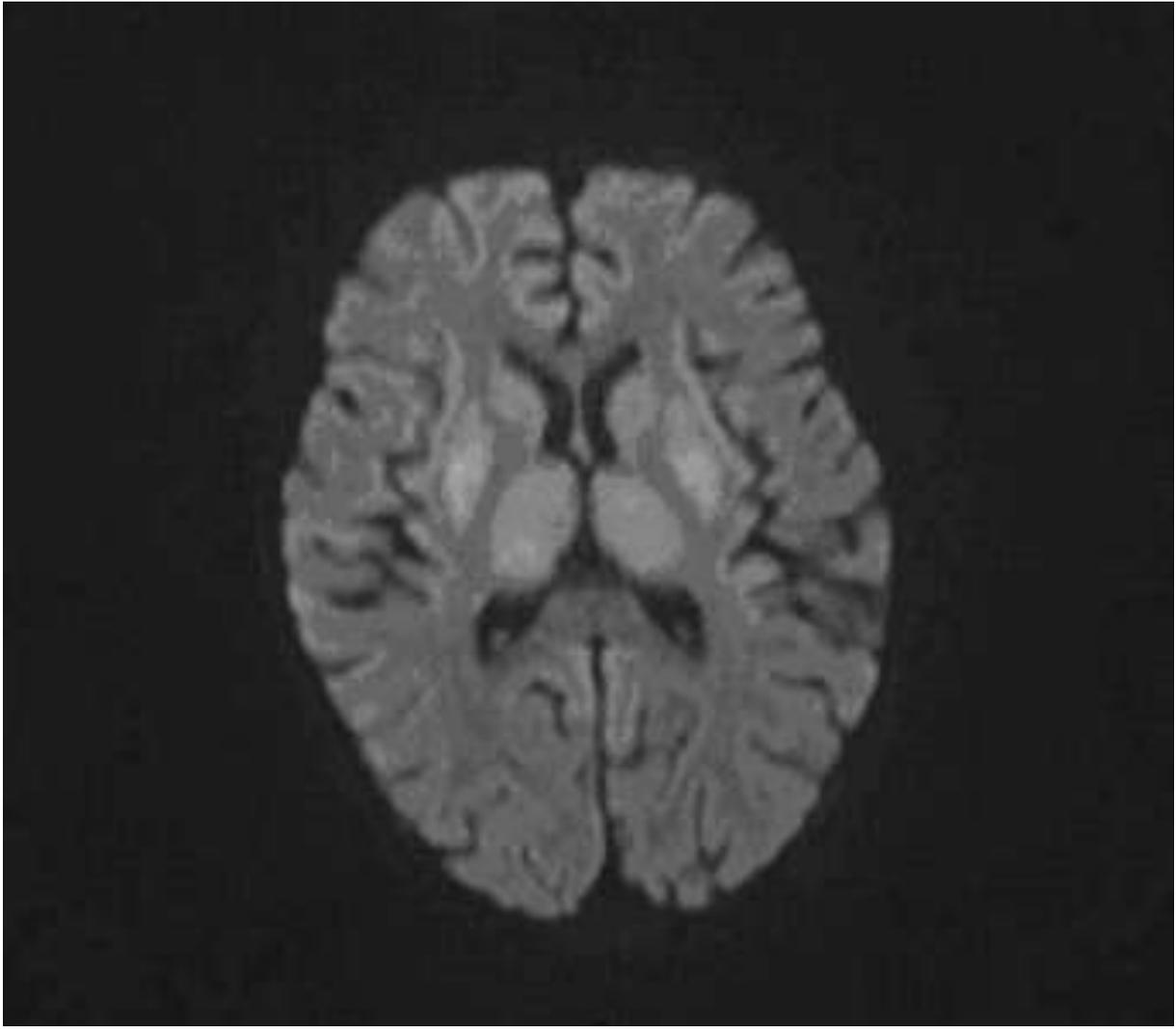


Figure 8 : IRM du 24/01/11

Hypersignaux bilatéraux des noyaux gris centraux, en séquence de diffusion

HEMOCULTURE 1 FLACON
 Mode de prélèvement cathéter
 Validation technique OUI
 Flacon N° 1
 FLACON.1 positive après moins de 1 jour d'observation
 DEL.POS.FLACON.1 17h1mn
 Examen direct présence de cocci Gram positif en amas

CULTURE ET IDENTIFICATION
 Identité bactérie **Staphylococcus hominis**
 Risque d'échec thérapeutique par sélection de mutant résistant aux macrolides-lincosamides

ANTIB. AUTOM. : STAPHYLOCOQUE

PENICILLINE G [P] (SIR)	RESISTANT
PENICILLINE G [P] (CMI)	>=0,5
TEST.CEFOX [FOX] (SIR)	NEGATIF
OXACILLINE (SIR)	SENSIBLE
OXACILLINE (CMI)	<=0,25
KANAMYCINE [K] (SIR)	SENSIBLE
KANAMYCINE [K] (CMI)	<=4
TOBRAMYCINE [TM] (SIR)	SENSIBLE
TOBRAMYCINE [TM] (CMI)	<=1
GENTAMYCINE [GM] (SIR)	SENSIBLE
GENTAMYCINE [GM] (CMI)	<=0,5
OFLOXACINE [OFX] (SIR)	SENSIBLE
OFLOXACINE [OFX] (CMI)	<=0,5
VANCOMYCINE [VA] (SIR)	SENSIBLE
VANCOMYCINE [VA] (CMI)	<=0,5
TEICOPLANINE [TEC] (SIR)	SENSIBLE
TEICOPLANINE [TEC] (CMI)	<=0,5
ERYTHROMYCINE [E] (SIR)	RESISTANT
ERYTHROMYCINE [E] (CMI)	>=8
LINCOMYCINE [L] (SIR)	SENSIBLE
LINCOMYCINE [L] (CMI)	<=1
PRISTINAMYCINE [PT] (SIR)	SENSIBLE
PRISTINAMYCINE [PT] (CMI)	<=0,5
TETRACYCLINE [TE] (SIR)	SENSIBLE
TETRACYCLINE [TE] (CMI)	<=1
MINOCYCLINE [MNO] (SIR)	SENSIBLE
MINOCYCLINE [MNO] (CMI)	<=0,5
AC.FUSIDIQUE [FA] (SIR)	RESISTANT
AC.FUSIDIQUE [FA] (CMI)	8
COTRIMOXAZOLE [SXT] (SIR)	SENSIBLE
COTRIMOXAZOLE [SXT] (CMI)	<=10
FOSFOMYCINE [FOS] (SIR)	RESISTANT
FOSFOMYCINE [FOS] (CMI)	>=128
LINEZOLIDE [LZD] (SIR)	SENSIBLE
LINEZOLIDE [LZD] (CMI)	2
NITROFURANES [FT] (SIR)	SENSIBLE
NITROFURANES [FT] (CMI)	<=16

Figure 9 : Antibiogramme du *staphylococcus hominis*

HEMOCULTURE 1 FLACON

Mode de prélèvement
Validation technique
Flacon N° 1

FLACON.1
DEL.POS.FLACON.1
Examen direct

cathéter
OUI

positive après moins de 1 jour d'observation
16h27mn
présence de cocci Gram positif en amas

CULTURE ET IDENTIFICATION

Identité bactérie

Staphylococcus epidermidis

ANTIB. AUTOM. : STAPHYLOCOQUE

PENICILLINE G [P] (SIR)	RESISTANT
PENICILLINE G [P] (CMI)	>=0,5
TEST.CEFOX [FOX] (SIR)	POSITIF
OXACILLINE (SIR)	RESISTANT
OXACILLINE (CMI)	>=4
KANAMYCINE [K] (SIR)	RESISTANT
KANAMYCINE [K] (CMI)	>=64
TOBRAMYCINE [TM] (SIR)	RESISTANT
TOBRAMYCINE [TM] (CMI)	2
GENTAMICINE [GM] (SIR)	RESISTANT
GENTAMICINE [GM] (CMI)	8
OFLOXACINE [OFX] (SIR)	RESISTANT
OFLOXACINE [OFX] (CMI)	>=8
VANCOMYCINE [VA] (SIR)	SENSIBLE
VANCOMYCINE [VA] (CMI)	2
TEICOPLANINE [TEC] (SIR)	INTERMEDIAIRE
TEICOPLANINE [TEC] (CMI)	8
ERYTHROMYCINE [E] (SIR)	RESISTANT
ERYTHROMYCINE [E] (CMI)	>=8
LINCOMYCINE [L] (SIR)	SENSIBLE
LINCOMYCINE [L] (CMI)	<=1
PRISTINAMYCINE [PT] (SIR)	SENSIBLE
PRISTINAMYCINE [PT] (CMI)	<=0,5
TETRACYCLINE [TE] (SIR)	RESISTANT
TETRACYCLINE [TE] (CMI)	>=16
MINOCYCLINE [MNO] (SIR)	SENSIBLE
MINOCYCLINE [MNO] (CMI)	<=0,5
AC.FUSIDIQUE [FA] (SIR)	RESISTANT
AC.FUSIDIQUE [FA] (CMI)	4
COTRIMOXAZOLE [SXT] (SIR)	SENSIBLE
COTRIMOXAZOLE [SXT] (CMI)	<=10
FOSFOMYCINE [FOS] (SIR)	SENSIBLE
FOSFOMYCINE [FOS] (CMI)	<=8
LINEZOLIDE [LZD] (SIR)	SENSIBLE
LINEZOLIDE [LZD] (CMI)	2
NITROFURANES [FT] (SIR)	SENSIBLE
NITROFURANES [FT] (CMI)	<=16

Figure 10 : Antibiogramme du *staphylococcus epidermidis*

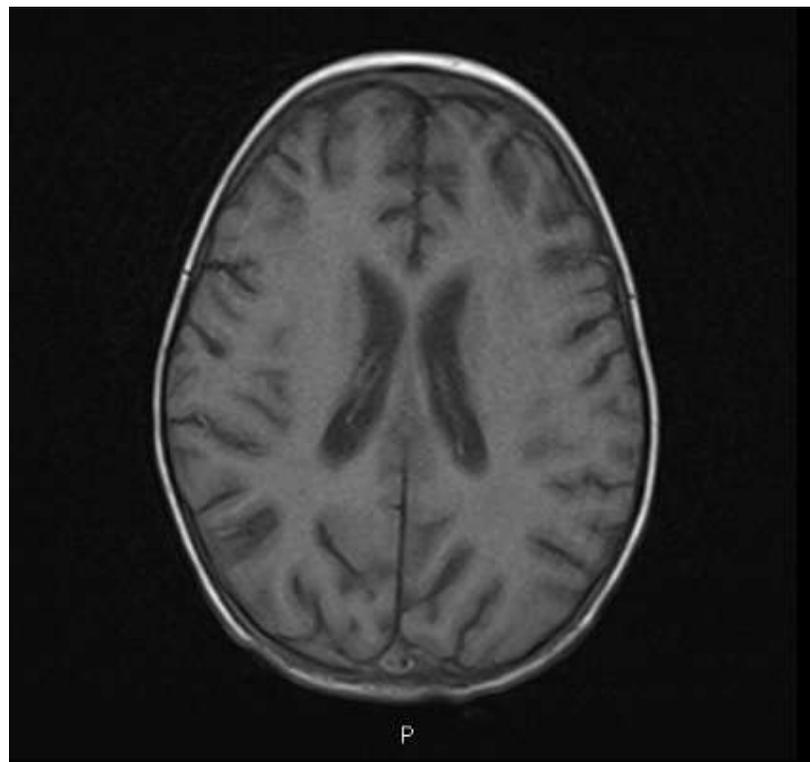
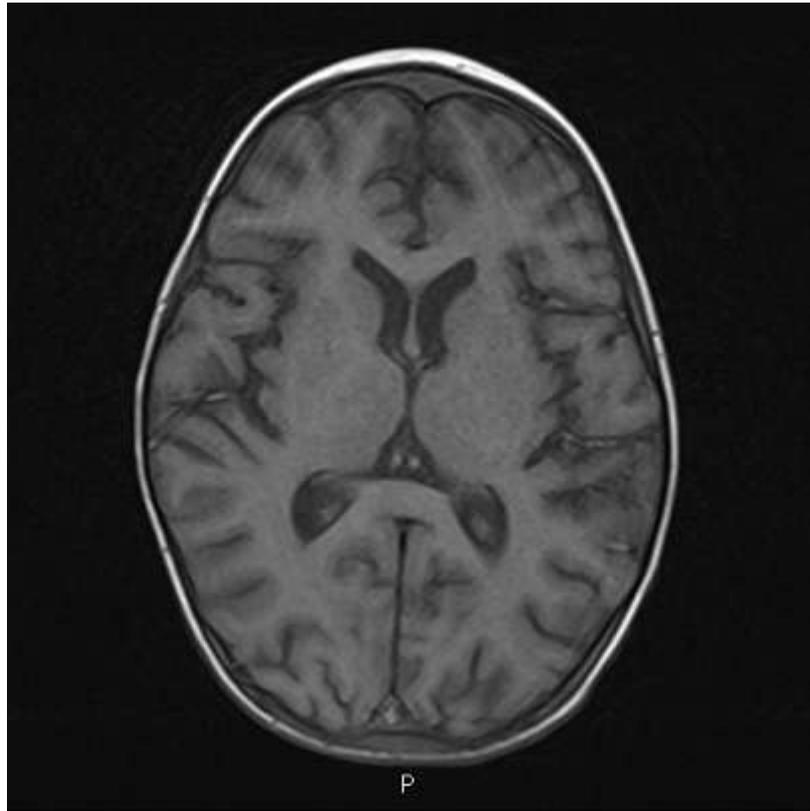


Figure 11 : Imagerie cérébrale par résonance magnétique du 31/01/11

Coupe transversale, séquence T1

Installation d'une atrophie cérébrale avec majoration des espaces ventriculaires

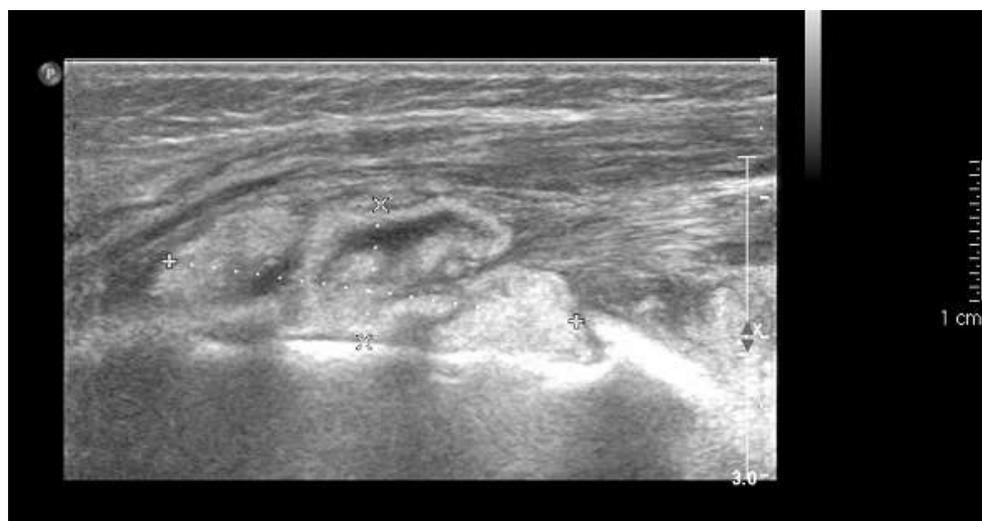
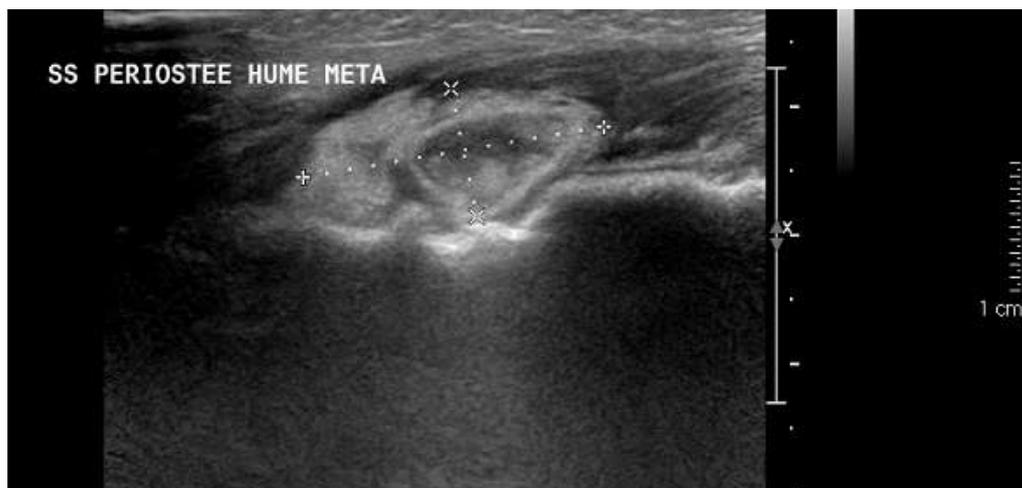
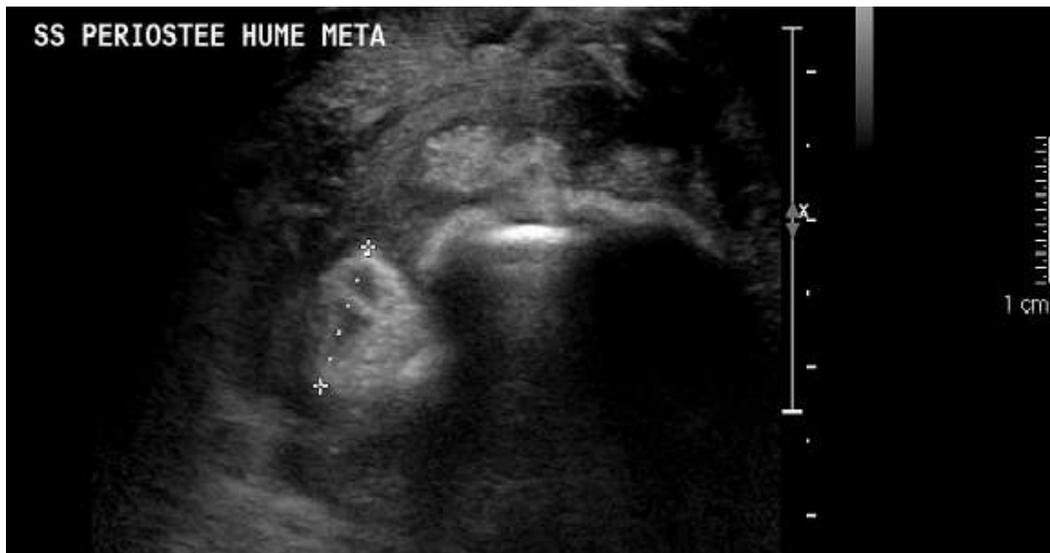


Figure 12 : Echographie de l'humérus gauche le 11/02/11

Ostéomyélite humérale inférieure gauche avec des abcès sous périostés (3) et des lacunes d'ostéolyses en regard.



Figure 13 : Radiographie de l'humérus gauche le 11/02/11

Ostéomyélite sévère sur un humérus très pathologique avec des ostéolyses mitées, de nombreuses zones de séquestres osseux, et des abcès sous périostés. Drain en place.



Figure 14 : Radiographie du fémur droit du 14/02/11

Réaction périostée et légère hétérogénéité de la trame osseuse du tiers supérieur du fémur droit.



Figure 15 : Radiographie du coude droit du 15/02/11

Humérus droit très pathologique avec des réactions périostées du tiers inférieur, une trame osseuse très hétérogène avec des zones d'ostéolyses, et un amincissement avec une discontinuité de la corticale.

Réaction périostée de l'extrémité supérieure de l'ulna et du radius droit.

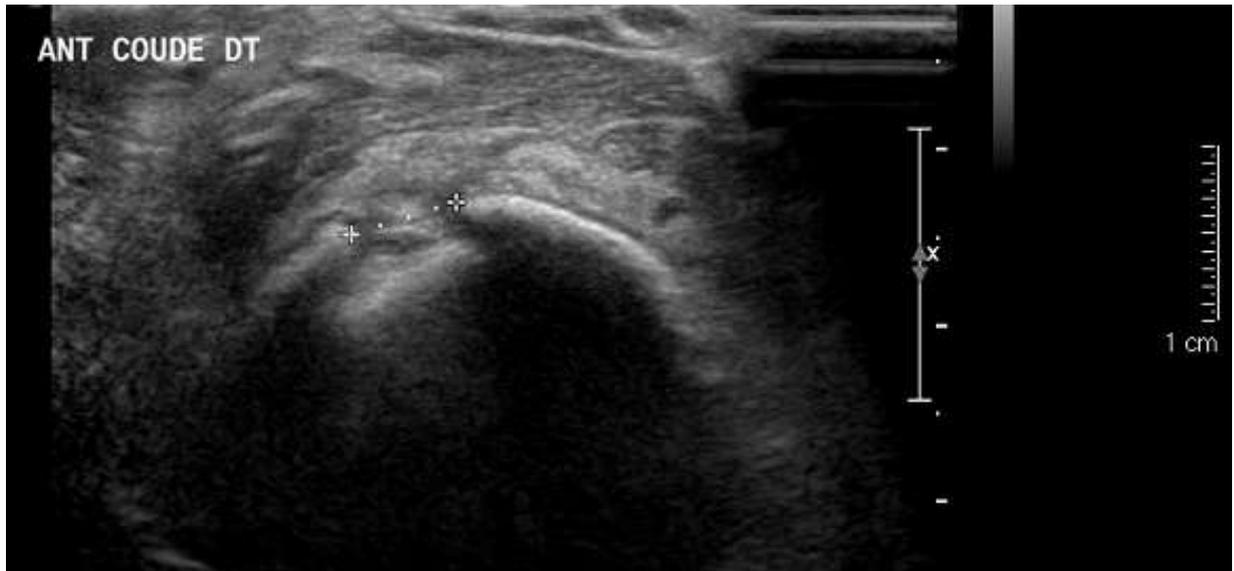


Figure 16 : Echographie de l'humérus droit le 15/02/11

Infiltration hyper échogène en regard de la métaphyse inférieure de l'humérus avec une petite zone d'ostéolyse antérieure et une infiltration périostée en regard.

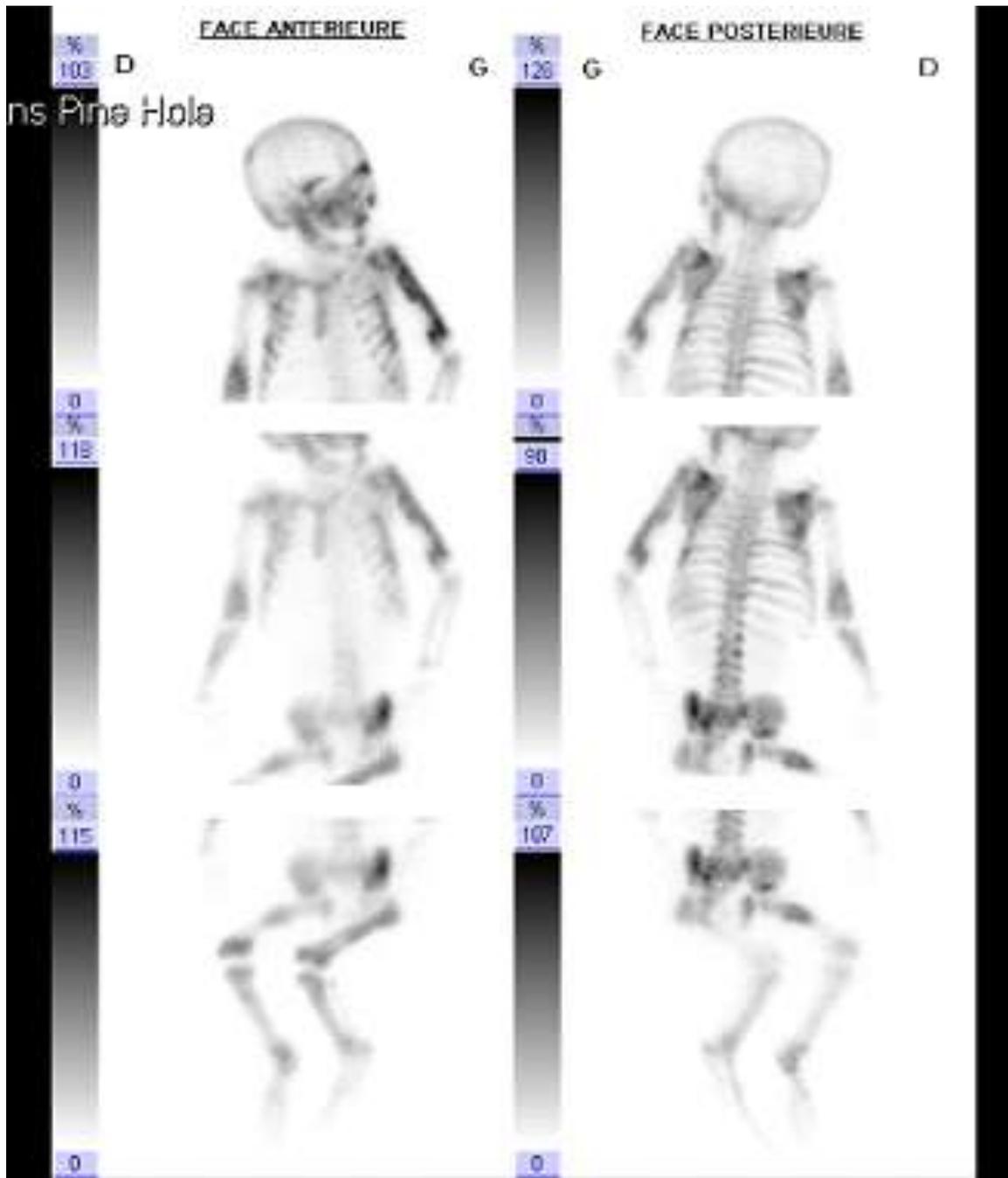


Figure 17 : Scintigraphie osseuse du 15/02

Nombreux foyers d'hyperfixation compatibles avec des infarctus osseux ou des lésions infectieuses. Renforcement de fixation des métaphyses du coude droit compatible avec une ostéomyélite à ce niveau. Hyperfixation intense de l'humérus gauche associée à une encoche hypofixante de sa partie inféro-interne (probable séquelle de la chirurgie).

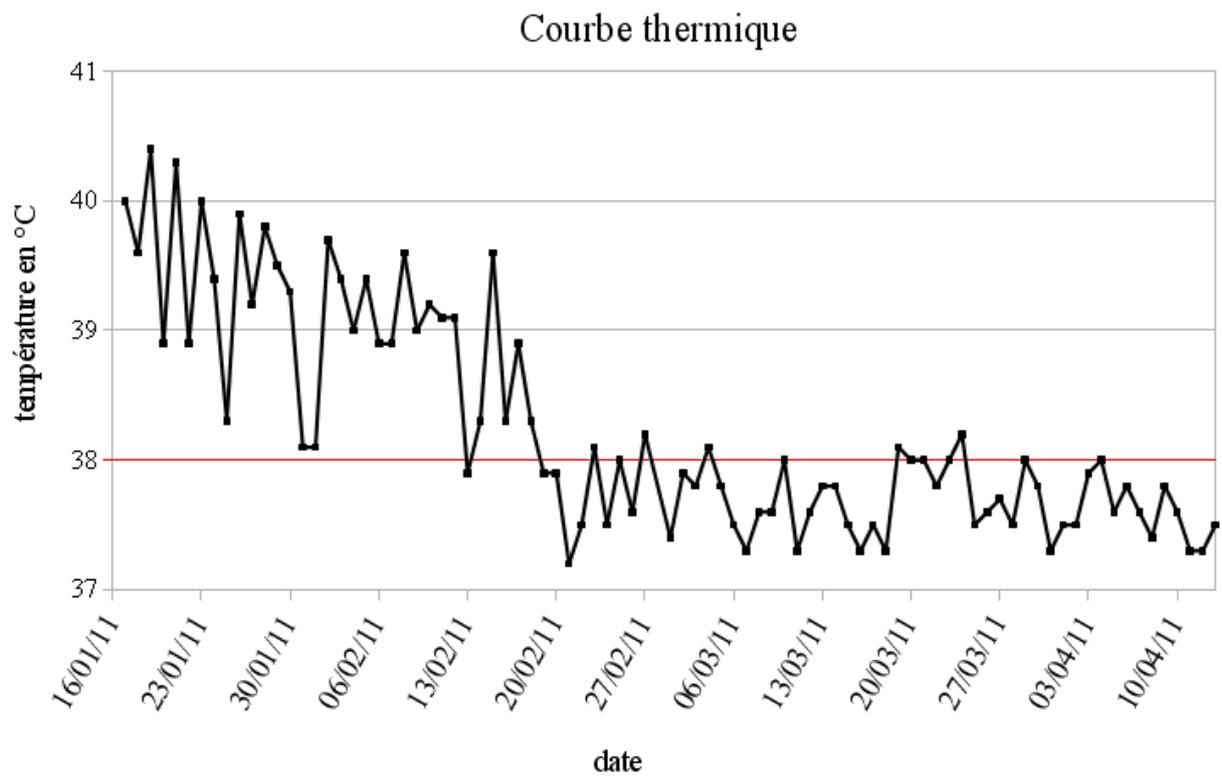


Figure 18 : Courbe thermique de l'enfant

L'enfant a décroché à quasi 2 mois de sa bithérapie antibiotique.



Figure 19 : Radiographie de l'humérus gauche du 09/03/11

Fracture spontanée de la tête humérale sur un os fragilisé (nombreuses zones d'ostéolyses) en cours de consolidation (formation de cals osseux).



Figure 20 : Radiographie du bras gauche du 17/03/11

Poursuite de la consolidation osseuse de l'humérus gauche (à 1 mois de l'ostéomyélite et 15 jours de la fracture pathologique humérale).



Figure 21 : Radiographies du 24/04/11 de l'humérus gauche

Consolidation osseuse avec appositions périostées, constitution de cals osseux et déformation plastique de l'humérus.

NOM : CABARET

PRENOM : BLANDINE

Titre de Thèse : Infection ostéoarticulaire multifocale à *salmonella non typhi* chez une enfant drépanocytaire

RESUME

Nous présentons ici un cas rare d'ostéoarthrite multifocale à *salmonella non typhi* chez une jeune enfant drépanocytaire HbSS. L'évolution a été marquée par une dissémination multi articulaire de la bactérie sous traitement, et une évolution chronique puisque l'apyrexie n'a été obtenue qu'après 2 mois et la guérison 4 mois d'antibiothérapie. L'enfant a présenté au décours d'une anesthésie pour ponction articulaire un arrêt cardio-respiratoire, son évolution neurologique a été marquée par l'installation d'une encéphalopathie d'origine multifactorielle, elle garde, 9 mois après le début de cette infection de très lourdes séquelles neuromotrices. Cette observation, outre sa rareté, illustre les difficultés de prise en charge de ces enfants drépanocytaires pour les pédiatres, les infectiologues, les hématologues, les anesthésistes, les chirurgiens infantiles et les médecins de la douleur.

MOTS-CLES

INFECTION OSTEOARTICULAIRE
MULTIFOCAL
DREPANOCYTAIRES
SALMONELLOSE NON TYPHI
ANTIBIOTHERAPIE DIFFICILE
RISQUES DE L'ANESTHESIE