HAL
open science

Manifestations clinico-biologiques du chikungunya chez les enfants drépanocytaires hospitalisés aux Antilles françaises : étude épidémiologique d'octobre 2013 à octobre 2014

Tiana Simon

To cite this version:

Tiana Simon. Manifestations clinico-biologiques du chikungunya chez les enfants drépanocytaires hospitalisés aux Antilles françaises : étude épidémiologique d'octobre 2013 à octobre 2014. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01470894

HAL Id: dumas-01470894

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01470894

Submitted on 17 Feb 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD

2016ANTI0083

Manifestations clinico-biologiques du chikungunya chez les enfants drépanocytaires hospitalisés aux Antilles Françaises : étude descriptive de décembre 2013 à décembre 2014.

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD
des Antilles et de la Guyane
Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 26/10/2016

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par
SIMON Tiana

Examinateurs de la thèse :

M. le Professeur Césaire — Président du Jury
M. le Professeur Arfi
M. le Professeur Cabié
Mme le Docteur Elana — Directrice de thèse

Remerciements

A Monsieur le Professeur Césaire
Vous me faites l'honneur de présider la soutenance de cette thèse, merci d'avoir accepté d'évaluer ce travail

A Mme le Docteur Elana
Je vous remercie d'avoir dirigé ce travail de thèse, et de m'avoir encadrée lors de mon passage en internat dans votre service.

A Monsieur le Professeur Arfi
Merci d'avoir accepté de lire mon travail et de faire partie du jury de soutenance

A Monsieur le Professeur Cabié
Merci d'avoir accepté de lire mon travail et de faire partie du jury de soutenance

A Mme le Docteur Tignac
Merci de m'avoir encadrée lors de mon mémoire, et merci de tout votre investissement et toute votre précision

A Mme Rome
Merci de vos précieuses informations sur les tests statistiques

Mes sincères remerciements à tous ceux qui m'ont encadrée lors de mon internat : Dr Jannot, Dr Lecurieux-Lafferonnay, Dr Michalon, Dr Celicourt Jowatal, Pr Zecler, Dr Antoine Régine, Dr Célicourt, Dr Georges, Dr Bouix, Pr Voluménie, Dr Ronin, Dr Tekam, Dr Amblard, Dr Elana Emile, Dr Deguelles, Dr Meniane, Dr De Pompigan, Dr Ville, Dr Renaud, Dr Carrera, Dr Vantilcke

A ma famille
Mes parents, mes sœurs, ma belle-famille, Maël, Marco
Merci pour votre soutien durant toutes ces années

UNIVERSITE DES ANTILLES ET DE LA GUYANE

****

****

FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

***

Présidente de l'Université : Corinne MENCE-CASTER
Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE
Vice-Doyen de la Faculté de Médecine: Suzy DUFLO

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Serge ARFI	**Médecine interne** CHU de FORT- DE - FRANCE
Bruno HOEN	**Maladies Infectieuses** CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Pascal BLANCHET	**Chirurgie Urologique** CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
André-Pierre UZEL	**Chirurgie Orthopédique et Traumatologie** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Pierre COUPPIE	**Dermatologie** CH de CAYENNE
Thierry DAVID	**Ophtalmologie** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Suzy DUFLO	**ORL – Chirurgie Cervico-Faciale** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Eustase JANKY	**Gynécologie-Obstétrique** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Georges JEAN-BAPTISTE	**Rhumatologie** CHU de FORT- DE - FRANCE
François ROQUES	**Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire** CHU de FORT- DE - FRANCE
Jean ROUDIE	**Chirurgie Digestive** CHU de FORT- DE - FRANCE
Jean-Louis ROUVILLAIN	**Chirurgie Orthopédique** CHU de FORT- DE - FRANCE
André WARTER	**Anatomopathologie** CHU de FORT- DE - FRANCE
André CABIE	**Maladies Infectieuses** CHU de FORT- DE – France
Philippe CABRE	**Neurologie** CHU de FORT- DE – France
Raymond CESAIRE	**Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie** CHU de FORT- DE – France
Philippe DABADIE	**Anesthésiologie/Réanimation** CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Maryvonne DUEYMES-BODENES	**Immunologie** CHU de FORT- DE – France
Régis DUVAUFERRIER	**Radiologie et imagerie Médicale** CHU de FORT- DE – France
Annie LANNUZEL	**Neurologie** CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Louis JEHEL **Psychiatrie Adulte**
CHU de FORT- DE – France

Mathieu NACHER **Epidémiologie**
CH de CAYENNE

Guillaume THIERY **Réanimation**
CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES

Parasitologie et Infectiologue
Magalie DEMAR CH de CAYENNE
r

Anatomie Cytologie Pathologique
Vincent MOLINIE CHU de FORT DE France

Gynécologie-Obstétrique
Philippe KADHEL CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Médecine Générale
Jeannie HELENE-PELAGE Cabinet libéral au Gosier

Professeurs des Universités Associé

Karim FARID **Médecine Nucléaire**
de FORT- DE – France

Christophe DELIGNY
Gériatrie et biologie du vieillissement
CHU de FORT- DE – France

Jocelyn INAMO
Cardiologie
CHU de FORT- DE – France

Franciane GANE-TROPLENT **Médecine générale**

Cabinet libéral les Abymes

Fritz-Line VELAYOUDOM épse CEPHISE

Endocrinologie
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Marie-Laure LALANNE-MISTRIH

Nutrition
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Sébastien BREUREC

Bactériologie &Vénérologie
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Narcisse ELENGA

Pédiatrie
CH de CAYENNE

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux

Rémi EYRAUD — **Urologie**
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

MARY Julia — **Rhumatologie**
CHU de FORT- DE – France

MOINET Florence — **Rhumatologie et Médecine Interne**
CHU de FORT- DE – France

Philippe CARRERE — **Médecine Générale**
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

DE RIVOYRE Benoit — **Ophtalmologie**
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

SEVERYNS Mathieu — **Orthopédie**
CHU de FORT –DE- France

DELAIGUE Sophie — **Dermatologie**
CH de CAYENNE

Katlyne POLOMAT	**Médecine interne** CHU de FORT- DE – France
BORJA DE MOZOTA Daphné	**Gynécologie Obstétrique** CHU de POINTE- À –PITRE/ABYMES
ROSE-DITE MODESTINE Johan	**Urologie** CHU de POINTE- À –PITRE/ABYMES
JACQUES-ROUSSEAU Natacha	**Anesthésiologie/Réanimation** CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
GUILLE Jéremy	**ORL et Chirurgie Maxillo Faciale** CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
BLETTERY Marie	**Rhumatologie 5D** CHU de FORT- DE – France
SCHOELL Thibaut	**Chirurgie thoracique et cardiovasculaire** CHU de FORT- DE – France
SAJIN Ana Maria	**Psychiatrie** CHU de FORT- DE – France
GHASSANI Ali	**Gynécologie Obstétrique** CHU de POINTE- À –PITRE/ABYMES
BRUNIER-AGOT Lauren	**Rhumatologie** CHU de FORT- DE – France

GALLI-DARCHE Paola	**Neurologie** CHU de FORT- DE – France
CHARMILLON Alexandre	**Maladies Infectieuses** CH de CAYENNE

Professeurs EMERITES

Bernard CARME	**Parasitologie**
CHARLES-NICOLAS Aimé	**Psychiatrie Adulte**

Lexique

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

C3G : Céphalosporine de 3ème génération

CRP : C Reactive Protein

CVO : Crise Vaso-Occlusive

GR : Globule Rouge

Hb S : Hémoglobine S

HTAP : HyperTension Artérielle Pulmonaire

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

OR : Odd Ratio

RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

STA : Syndrome Thoracique Aigu

Sommaire

RESUME/ ABSTRACT.....13

1. INTRODUCTION..... 14

1. LE CHIKUNGUNYA 15

a)Le vecteur (7)..... *19*
b) Le virus..... *22*
c) Diagnostique positif..... *23*
d) Complications..... *25*
e) Traitement..... *26*

2. DRÉPANOCYTOSE..... 28

a) Causes..... *29*
b) Types..... *32*
c) complications aiguës simples/sévères..... *35*
d) Complications chroniques (18)..... *38*
e) Traitements..... *39*

3. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE 42

2. MATERIEL ET METHODE..... 43

3. RESULTATS..... 48

4. DISCUSSION 60

5. CONCLUSION..... 67

Annexes

Bibliographie

Serment d'Hippocrate

Autorisation d'imprimatur

Sommaire des figures

Figure 1- Circulation du virus chikungunya dans le monde 2015. Source InVS. 16

Figure 2- Carte des cas de chikungunya de la région caribéenne en 2014. Source OMS. 17

Figure 3- Carte des cas de chikungunnya en 2014 sur le continent Américain. Source OMS. 18

Figure 4- Aedes aegypti 19

Figure 5- Aedes albopictus 19

Figure 6- Distribution d'Aedes Albopictus dans le monde en août 2013. Source ISSG. 20

Figure 7- Départements et années d'implantation de l'Aedes Albopictus en France métropolitaine. Source INVS. 21

Figure 8- Evolution biologique du virus du chikungunya. Source SPILF. 24

Figure 9- Conduite à tenir diagnostique et thérapeutique pour le chikungunya. Source SPILF. 26

Figure 10- Répartition mondiale de l' HbS. Source Piel, F. B. et al. Lancet 381, 142-151 (2013) 28

Figure 11- Expression de protéines d'adhérance par les réticulocytes de stress. Source Elion et Labié, Hématologie 1998. Inserm. 30

Figure 12- Cellules falciformes 31

Sommaire des tableaux

Tableau 1- Répartition des sexes. 48

Tableau 2- Répartition des types d'hémoglobine. 49

Tableau 3- Nombre de sujet par tranche d'âge. 49

Tableau 4- Pourcentage d'utilisation des traitements de fond. 50

Tableau 5- Répartition des cas en fonction du mois. 51

Tableau 6- Signes cliniques motivant l'hospitalisation. 52

Tableau 7- Signes cliniques durant l'hospitalisation. 53

Tableau 8- Signes biologiques. 54

Tableau 9- Traitements utilisés lors de l'hospitalisation. 55

Tableau 10- Complications lors de l'hospitalisation. 56

Tableau 11- Facteurs de risque d'anémie. 57

Tableau 12- Facteurs de risque d'hospitalisation longue. 57

Tableau 13- Facteurs de risque de séjour en réanimation. 58

Tableau 14- Facteurs de risque d'utilisation d'antalgiques forts. 58

Tableau 15- Facteurs de risque de réhospitalisation. 58

Tableau 16- Facteurs de risque de syndrome thoracique aigu. 59

Résumé

Les Antilles françaises ont connu une épidémie de chikungunya de décembre 2013 à novembre 2014. Cette arbovirose a entraîné un certain nombre d'hospitalisations chez les enfants atteints de drépanocytaires. L'objectif est de connaître les manifestations cliniques et biologiques du chikungunya dans cette population, et ses complications. Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective descriptive multicentrique qui incluait tous les enfants drépanocytaires hospitalisés en pédiatrie avec un diagnostique biologique de chikungunya. 47 patients ont été retenus pour l'étude. 98% des patients ont consulté pour de la fièvre, 77% pour des arthralgies, et 45% pour des céphalées. La fièvre, les arthralgies et les céphalées avaient une durée médiane de 3 jours. Le délai d'hospitalisation était de 1.40 jours en moyenne et le séjour durait 5.5 jours en moyenne. 55% des patients ont eu une anémie, 28 % une augmentation des ASAT et 25% une augmentation des ALAT. 17% ont eu une thrombopénie. 100% des patients ont reçu comme antalgique un palier 1, 62% un palier 3, 4% de la kétamine. 11% ont été hospitalisés en réanimation. Le chikungunya a déclenché 24% de CVO et 4% de STA. 11% ont été réhospitalisés. La prise de SIKLOS était un facteur de risque significatif d'anémie aiguë avec un OR = 19.7 IC95% [2.2 ; 961.4]. Les douleurs étaient difficiles à soulager sous palier 3 d'antalgiques. Il n'y a eu aucun décès, mais de nombreuses complications inquiétantes telles que les anémies aiguës, les cytolyses aiguës et les CVO. L'étude manquait de puissance car le nombre de sujets était faible. Le chikungunya s'est manifesté essentiellement par de la fièvre et des douleurs chez les enfants drépanocytaires, mais a entrainé un nombre important de complications aiguës de la drépanocytose.

Abstract

French West Indies experienced an epidemic of chikungunya fever between December 2013 and November 2014. This arbovirus infection has caused a lot of hospitalisations for children with sickle cell disease. We focused on the clinical and biological presentation of chikungunya in this population and its complications. This is about a retrospective descriptive epidemiological study, including all the sickle-cell children hospitalised in FWI paediatrics with biological diagnosis of chikungunya. There were 47 patients. 98% had fever, 77% joints pain, and 45% headache. Fever, joints pain and headache lasted a median value of 3 days. The hospitalisation occured after on average 1.40 days and the stay lasted on average 5.5 days. 55% had an anemia, 28 % a high ASAT level and 25% a high ALAT level. 17% had thrombocytopenia. 100% received low antalgics, 62% high antalgics, 4% received ketamine. 11% stayed in life support service. Chikungunya caused 24% vaso-occlusive crisis and 4% acute chest syndrome. 11% were hospitalised a second time after discharge. Taking SIKLOS was a significant risk factor for acute anemia with OR = 19.7 IC95% [2.2 ; 961.4]. Pain was difficult to cure with high level analgesics. There weren't any death, but a lot of disturbing complications as acute anemia, hepatic cytolysis and vaso-occlusive crisis. The study lacked of statistical power because the number of patients was too small. Chikungunya principal symptoms included fever and pain in pediatric population of sickle cell disease patients, but also a lot of specific acute complications of sickle cell disease.

Introduction

Les Antilles françaises ont connu une épidémie de Chikungunya de décembre 2013 à Novembre 2014(1). Elle a fait suite à une autre épidémie concernant une autre arbovirose, la dengue. Cette épidémie de chikungunya a également touché les populations vulnérables telles que les drépanocytaires.

Une épidémie avait déjà touché l'île de la Réunion en 2005(2), mais il y a une absence totale de littérature sur les manifestations cliniques et biologiques chez les drépanocytaires.

Cette absence de littérature s'explique en partie par la plus faible prévalence de la drépanocytose à la Réunion puisqu'on y retrouve 1 personne malade sur 4551 contre 1 sur 343 en Martinique, 1 sur 297 en Guadeloupe et 1 sur 227 en Guyane.(3)

Il paraissait donc essentiel de faire le point sur ces deux problèmes de santé publique et sur leur intéraction.

Le chikungunya

Le chikungunya est une arbovirose transmise d'homme à homme par la piqûre du moustique femelle de type Aèdes ou moustique tigré.(2) (4) (5)

Cette maladie a été décrite pour la première fois en 1952 sur le plateau de Makondé dans le sud de la Tanzanie. Elle est endémique en Afrique et en Asie du sud.

Plusieurs épidémies se sont succédées (2):

- Entre 1999 et 2000 en République Démocratique du Congo

- En 2005 dans l'Océan Indien et particulièrement à l'île de la Réunion avec 266 000 cas estimés (soit 35% de la population) (2)

- En 2006, un grand nombre de cas importés ont été retrouvés en Europe, probablement en rapport avec l'épidémie de la Réunion

- En 2007 au Gabon

- Entre 2013 et 2015 aux Antilles et sur le continent Américain.

Ce jour, environ 72000 cas ont été suspectés en Martinique donc 42 décès à l'hôpital avec un diagnostique de chikungunya et 34 décès à domicile, et environ 81000 cas suspectés en Guadeloupe dont 14 décès à l'hôpital et 53 à domicile.(1)

17% de la population des Antilles françaises aurait été touchée. (6)

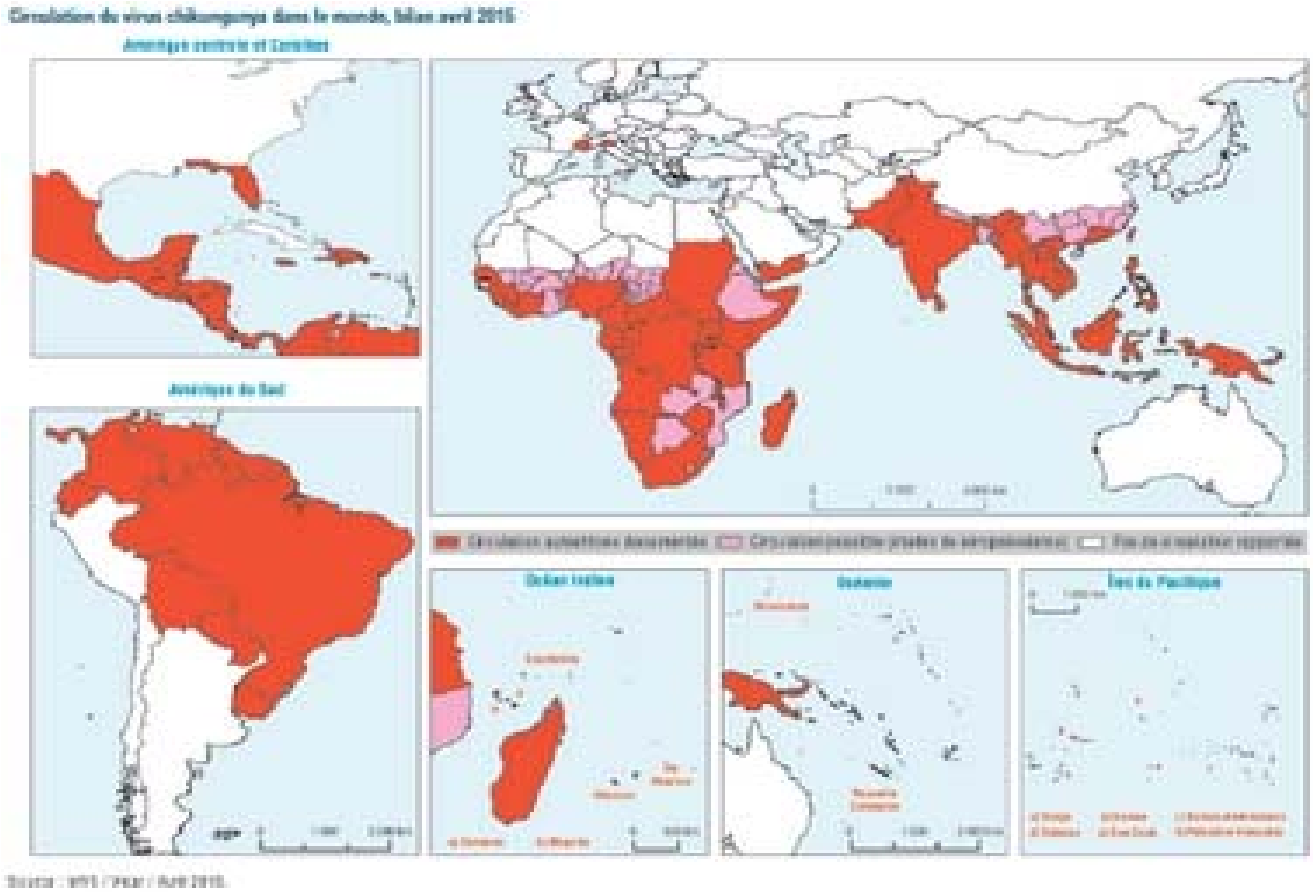

Figure 1- Circulation du virus chikungunya dans le monde 2015. Source InVS.

Les premiers cas autochtones de la région caraïbe ont été confirmés à Saint-Martin le 06.12.13. L'épidémie s'est ensuite étendue à la Guadeloupe, la Martinique et le continent Américain. La fin de l'épidémie est évaluée fin mars 2015 aux Antilles Françaises et fin Mai 2015 sur Cayenne et le Maroni. Il existe encore un foyer d'épidémie sur Kourou début 2016.

Lors de l'épidémie, des cas ont été enregistrés à Anguilla, à Antigua et Barbuda, à Aruba, aux Bahamas, à la Barbade, dans l'île néerlandaise de Bonaire, aux Iles Caïmans, à Cuba, à Curaçao, à La Dominique, dans l'île de la Grenade, à Haïti, aux Iles Vierges Britanniques, en Jamaïque, dans l'île vénézuélienne de Margarita, à Montserrat, à Porto Rico, en République Dominicaine, dans l'île néerlandaise de Saba, à Saint-Kitts & Nevis, à Sainte-Lucie, dans l'île néerlandaise de Saint-Eustache, dans les îles de Saint-Vincent et les Grenadines, à Trinité et Tobago et dans les îles Turks et Cairos.

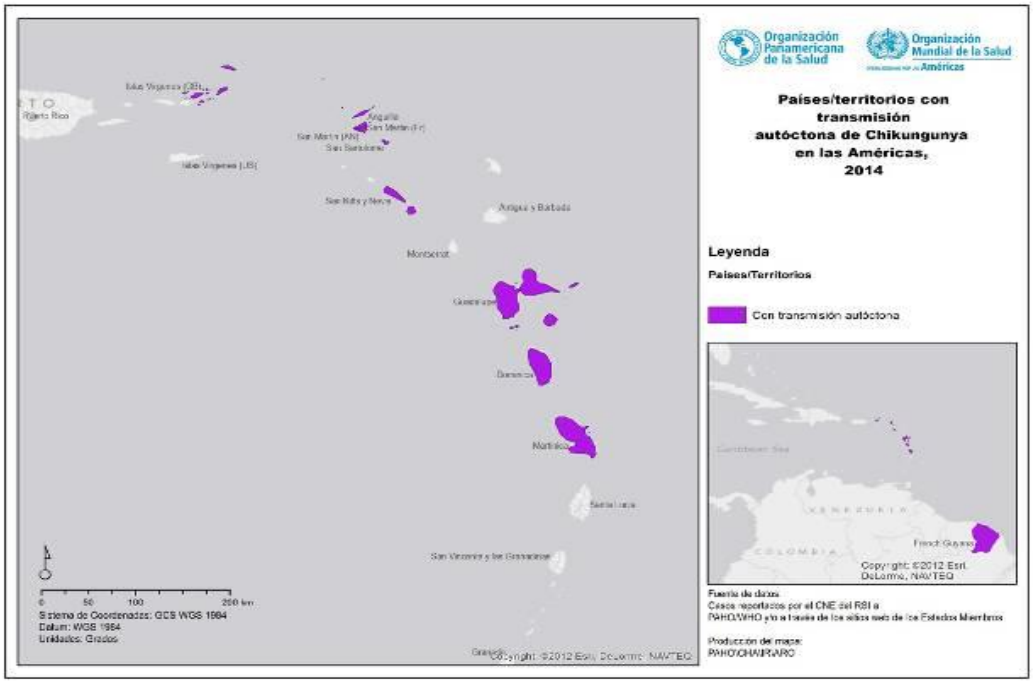

Figure 2- Carte des cas de transmission autochtone de chikungunya de la région caribéenne en 2014. Source OMS.

Figure 3- Carte des cas de chikungunya autochtones ou importés en 2014 sur le continent Américain. Source OMS.

a)Le vecteur

On incrimine les espèces Aèdes Aegypti et Aèdes Albopictus comme vecteurs de la transmission du chikungunya.(7)

Figure 4- Aèdes Aegypti

Ce sont les mêmes moustiques qui transmettent la dengue et la fièvre jaune.

Ils piquent tous les deux en extérieur, avec un pic d'agressivité au lever du jour et au crépuscule.

L'Aegypti pique également à l'intérieur des bâtiments.

Figure 5- Aèdes Albopictus

Leur développement se fait essentiellement en zone urbaine avec un faible déplacement. Les femelles pondent leurs œufs dans des gîtes où la présence d'eau stagnante est nécessaire au développement larvaire : vases, soucoupes, pneus usagés, gouttières mal vidées, déchets divers contenant de l'eau stagnante, mais aussi creux d'arbres, certaines plantes susceptibles de former une rétention d'eau (bambous, etc.). Les gîtes de nature anthropique, c'est-à-dire créés par l'homme, sont les principaux lieux de ponte de ces moustiques.

Seules les femelles sont hématophages, afin d'obtenir la source de protéines nécessaire à l'ovogénèse.

Ces moustiques sont également présents en Europe et aux Etats-Unis, rendant possible une épidémie de chikungunya sur ces 2 continents.(8) (9)

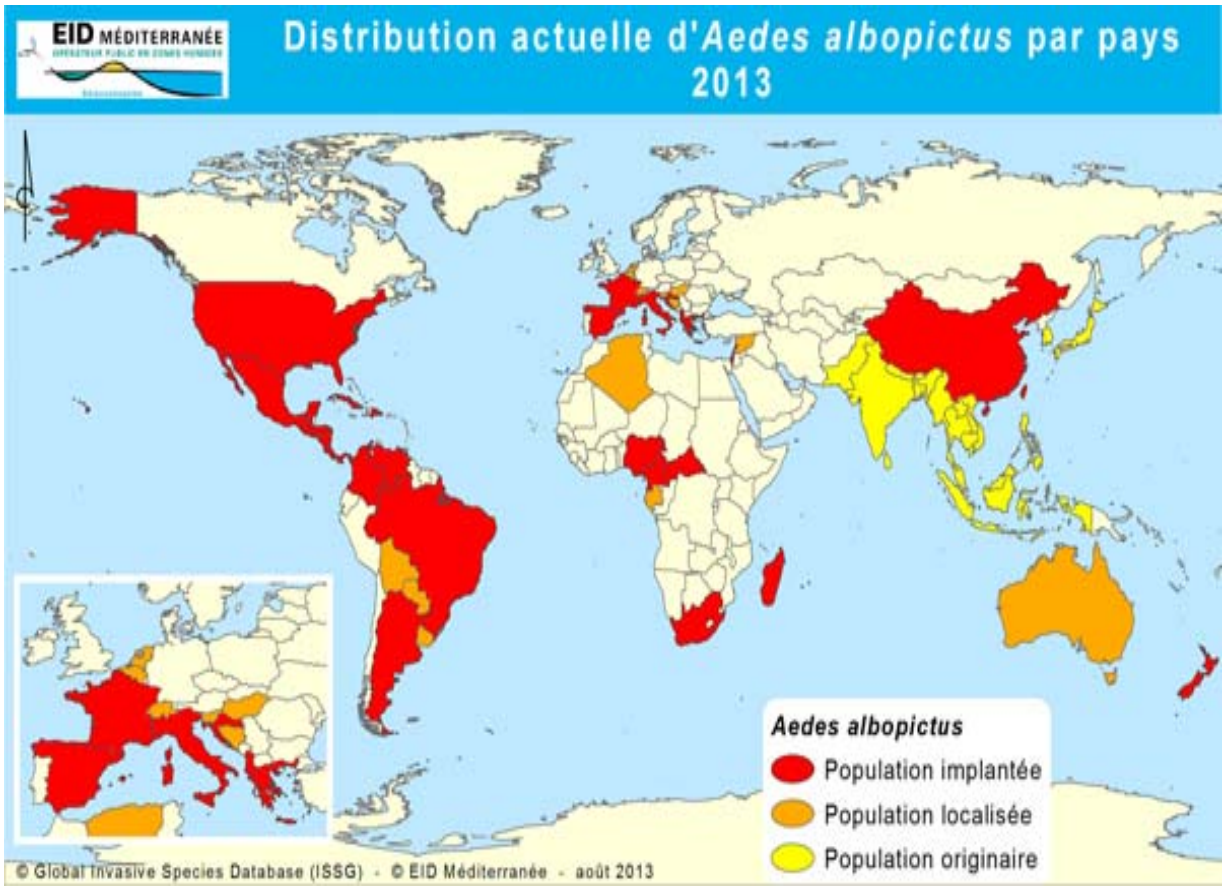

Figure 6- Distribution d'Aedes Albopictus dans le monde en août 2013. Source ISSG.

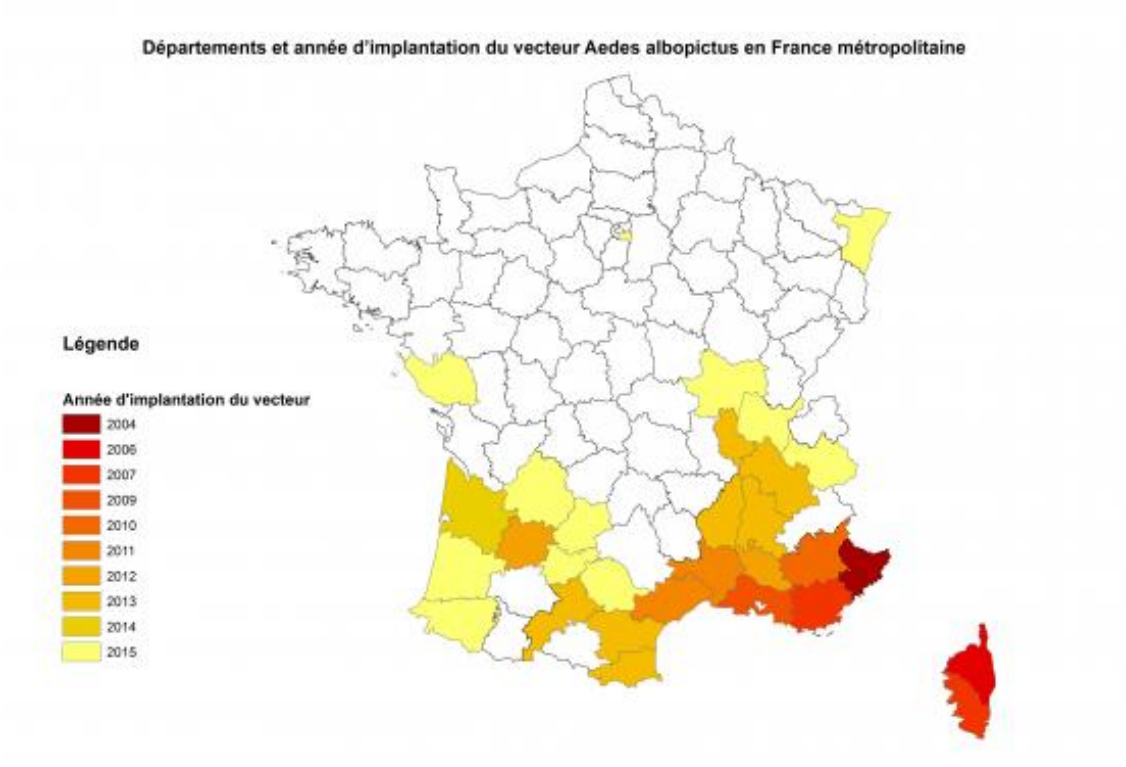

Figure 7- Années d'implantation de l'Aèdes Albopictus par département en France métropolitaine. Source INVS.

On retrouve l'Aèdes Albopictus plutôt dans les régions ensoleillées, dans le sud de la France.

b) Le virus

Il s’agit d’un arbovirus du genre alphavirus à ARN thermosensible de la famille des togaviridae.(2)

Il mesure 70 nanomètres et est de forme ronde.

Arbovirus est l’abréviation d’arthropode-borne viruses. Ce terme regroupe plusieurs familles de virus. Il caractérise le mode de transmission par vecteur hématophage.

La transmission s'effectue donc de personne à personne par l’intermédiaire de moustiques infectés.

Le moustique femelle reçoit le virus d’une personne déjà infectée, à l’occasion d’une piqûre.

Le virus se multiplie ensuite dans le moustique pendant une dizaine de jours environ.

A l’issue de cette phase dite "extrinsèque", le moustique peut transmettre le virus à un nouvel individu en le piquant.

Une personne infectée est dite « contaminante » pour les moustiques au moment où le virus est présent dans son sang, c'est-à-dire pendant la phase virémique de l'infection. Celle-ci commence 1 à 2 jours avant le début des signes cliniques, et dure jusqu’à 7 jours après (soit de J-2 à J7).(9)

La période d’incubation est de 1 à 12 jours avec une moyenne de 4 à 7 jours.(9)

Le virus peut aussi se transmettre par transfusion sanguine ou à la suite d’un accident d’exposition du sang provenant d’un patient virémique.

La transmission du virus de la mère à l’enfant est possible pendant l’accouchement si la mère est en phase virémique.

Toute personne ayant déjà été infectée est à priori immunisée durablement contre ce virus.

c) Diagnostique positif

On différencie le stade aigu (de J1 à J21), le stade post-aigu (de J21 à la fin du 3ème mois) et le stade chronique (au-delà de 3 mois).(9)
Dans cette étude on se concentrera uniquement sur la phase aiguë.

Celle-ci dure entre 5 jours et 3 semaines.(2) (9)

Certaines formes peuvent être asymptomatiques dans 5 à 13% des cas.(2) (9)

Pour les formes typiques, on retrouvera (2) (10):

- une fièvre > 38.5°C d'apparition brutale (96%) durant 2 à 3 jours
- des arthralgies inflammatoires touchant préférentiellement les extrémités (95-100%)
- des myalgies- céphalées
- rachialgies
- un exanthème maculeux voire maculo-papuleux parfois prurigineux (45-75%)
- nausées, diarrhées, douleurs abdominales (40%)
- asthénie
- adénopathies
- petites hémorragies

La confirmation biologique se fait par RT-PCR dans les 5 premiers jours et par recherche d'antigènes spécifiques (IgM et IgG) après 7 jours.
Entre 5 et 7 jours il faudra combiner les 2 tests.(9)

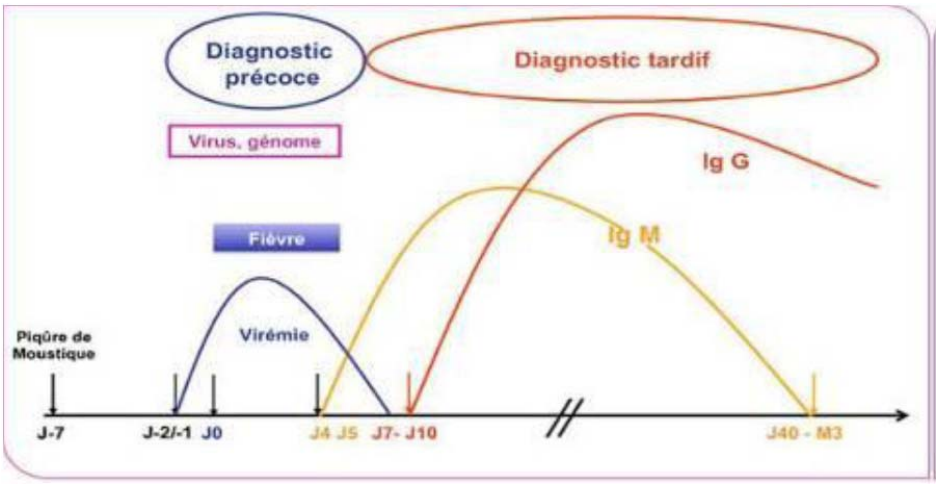

Figure 8- Evolution biologique du virus du chikungunya. Source SPILF.

Sur le reste du bilan sanguin on pourra retrouver (10):

- une lymphopénie
- une thrombopénie modérée
- une cytolyse hépatique

Les diagnostiques différentiels à évoquer devant ces signes cliniques seront (9):

- la dengue
- le zika
- le paludisme
- la leptospirose
- une bactériémie
- toute autre virose

d) Complications

Les complications sont rares (9) (6), mais il faut rester prudent chez les personnes âgées et/ou avec des comorbidités.

Il peut s'agir :

- d'arthralgie hyperalgique invalidante
- de méningo-encéphalite (notamment chez les nouveau-nés de mères en phase virémique)
- de cytolyse hépatique, hépatite fulminante virale
- de thrombopénie importante avec risque d'hémorragie grave
- de déshydratation
- de toxicité médicamenteuse suite à la prise importante de traitements symptomatiques
- de complications cardio-vasculaire, respiratoire ou rénale
- de complication spécifique d'une maladie sous-jacente

Ces complication nécessitent au minimum un bilan biologique et justifient assez facilement une hospitalisation.(2)

e) Traitement

A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif de la maladie.

Le traitement repose sur des antalgiques de paliers croissants, avec repos et hydratation. L'utilisation d'anti-inflammatoires est discutée selon les sources(2) (9). Ils peuvent être très utiles sur les douleurs articulaires inflammatoires, mais doivent être utilisés avec précaution devant le risque d'hémorragie ou d'atteinte hépatique et rénale.

Chez les patients avec des comorbidités il faudra surveiller étroitement une complication ou une décompensation de leur pathologie, ce qui nécessitera souvent une hospitalisation.

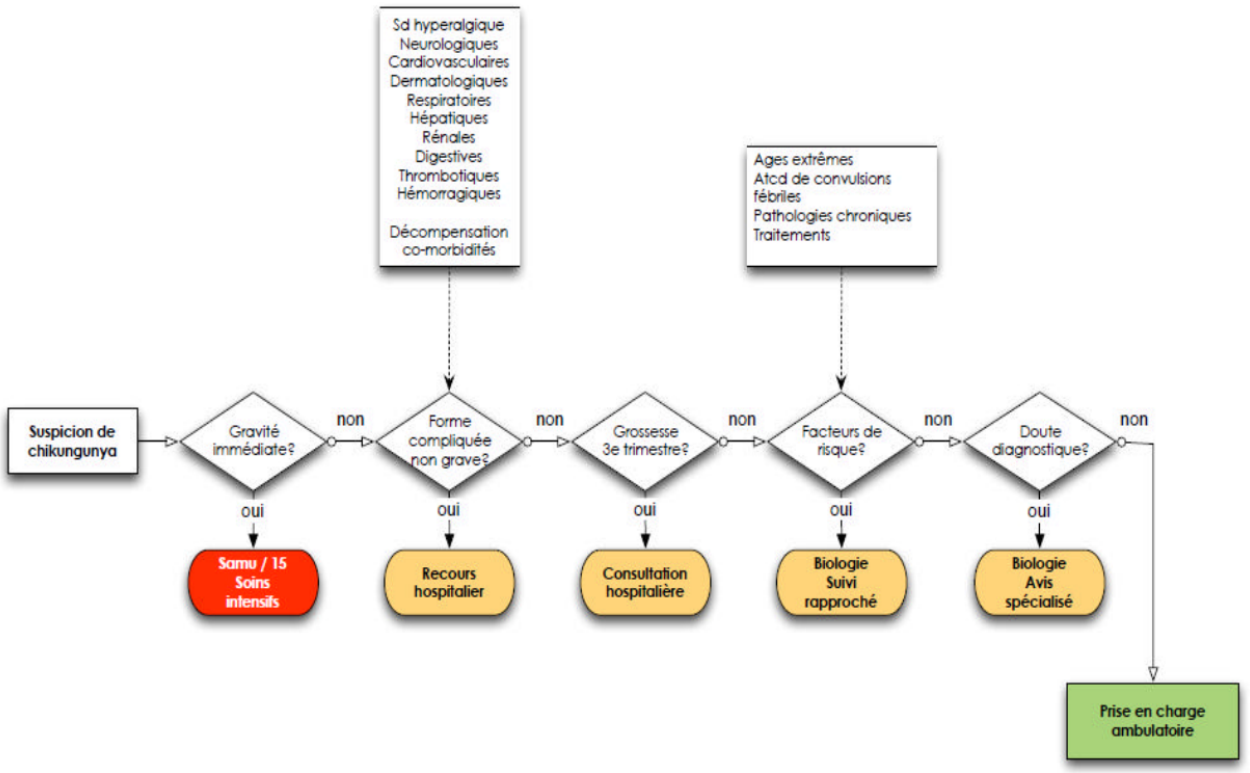

Figure 9- Conduite à tenir diagnostique et thérapeutique pour le chikungunya. Source SPILF.

La prévention reposera sur l'élimination du vecteur par pulvérisation d'anti-moustiques cutanés, sur les vêtements et moustiquaires, le port de vêtements clairs et couvrants, l'élimination des gîtes larvaires.(9)

Une démoustication peut être demandée en cas d'épidémie, par épandage d'anti-moustique.(2)

Sur les vêtements, tissus et moustiquaires, on utilisera des produits à base de perméthrine.

Sur la peau, les substances utilisées et leur concentration doivent être choisies en fonction de l'âge de l'enfant. (cf. Tableau des recommandations. Annexe 1.)

Un vaccin est en cours d'étude par le laboratoire Pasteur. Pour l'instant la phase I est concluante.(11)

Drépanocytose

La drépanocytose est une maladie génétique, à transmission autosomique récessive, liée à une anomalie des chaînes ß de l'hémoglobine.

Elle touche plus de 5 millions de personnes dans le monde. Elle est particulièrement présente aux Antilles et représente un des premiers problèmes de santé publique dans cette région puisque 8 % de la population est porteuse d'hémoglobine S. (3)
Il s'agit de la première maladie génétique de France. (12)

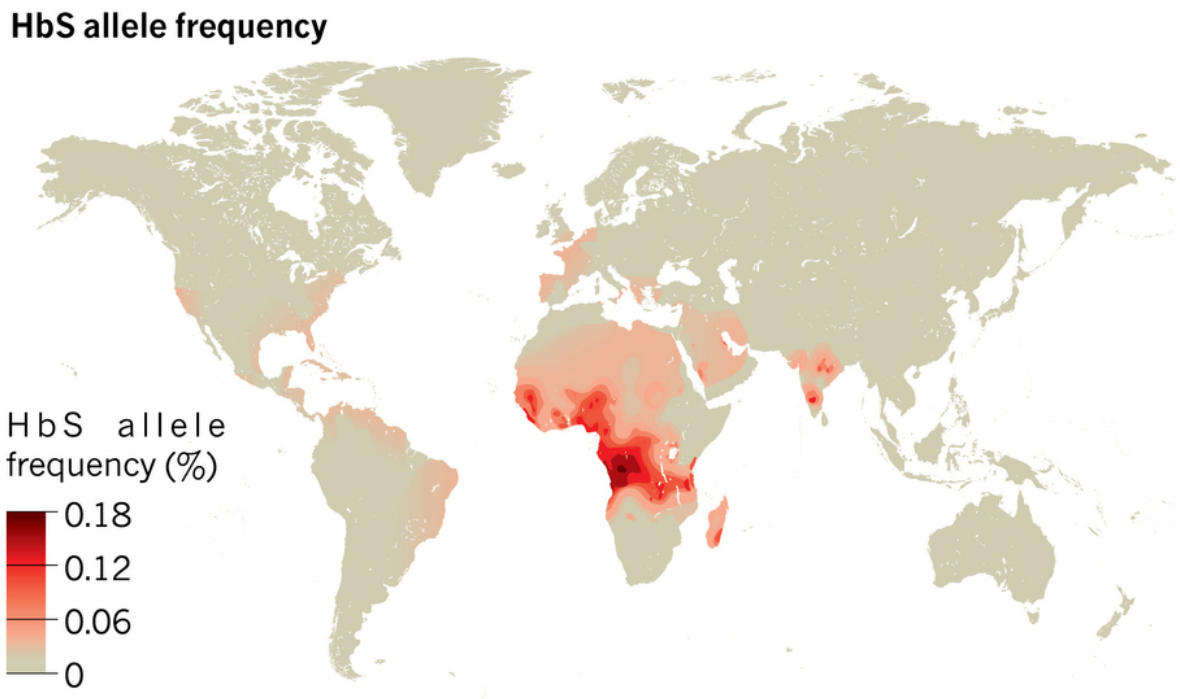

Figure 10- Répartition mondiale de l' HbS. Source Piel, F. B. et al. Lancet 381, 142-151 (2013)

a) Causes

Il s'agit d'une mutation du 17éme nucléotide du gène codant la chaine de la ß-globine. Le gène se situe sur le chromosome 11. Cette mutation substitue l'acide glutamique par la valine au niveau du 6ème codon. Elle est à l'origine de la synthèse d'une hémoglobine appelée Hb S. (13)

L'Hb S va se polymériser et se coller à la membrane du globule rouge (GR). On observe alors une cristallisation de l'Hb S qui détruit l'architecture du GR et sa flexibilité. Les globules rouges se transforment en faucilles ou encore drépanocytes.

C'est la fragilité et la forme particulière de ces cellules falciformes qui expliquent les complications hémolytiques.
La rigidité des cellules peut provoquer l'obstruction des veinules post-capillaires créant les crises vaso-occlusives.

Un autre facteur rentrant en compte dans l'obstruction capillaire est l'adhérence anormale des globules rouges drépanocytaires à l'endothélium. Ce sont les globules rouges immatures, les réticulocytes de stress libérés dans la circulation en réponse à l'anémie, qui exprimeraient des molécules adhésives, notamment de la famille des intégrines, de manière anormalement élevée.(14)
Ces réticulocytes expriment à leur surface la very late antigen-4 (VLA-4) et la CD36 (glycophorine IV). VLA-4 reconnaît la protéine vascular cell adhesion molecule-1(VCAM-1) à la surface des cellules endothéliales; La CD36 érythrocytaire se lie à une CD36 endothéliale par l'intermédiaire de la thrombospondine (TSP).(15)

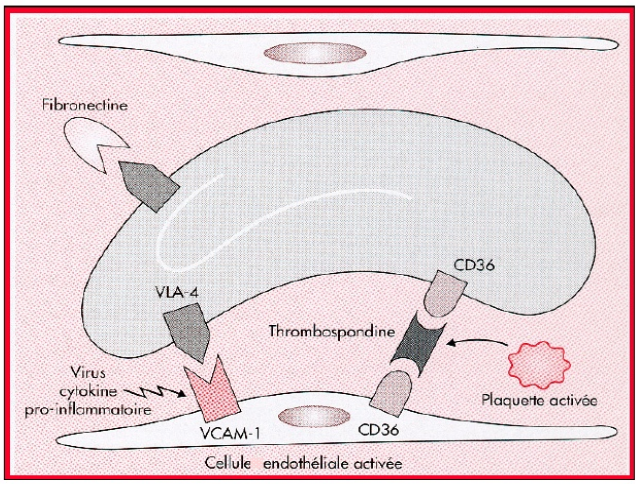

Figure 11- Expression de protéines d'adhérence par les réticulocytes de stress. Source Elion et Labié, Hématologie 1998. Inserm.

L' hypoxie, l'acidose, la déshydratation ou la libération de cytokines par une infection ou une inflammation favorisera la cristallisation de l'Hb S et ainsi, les différentes complications.(13)

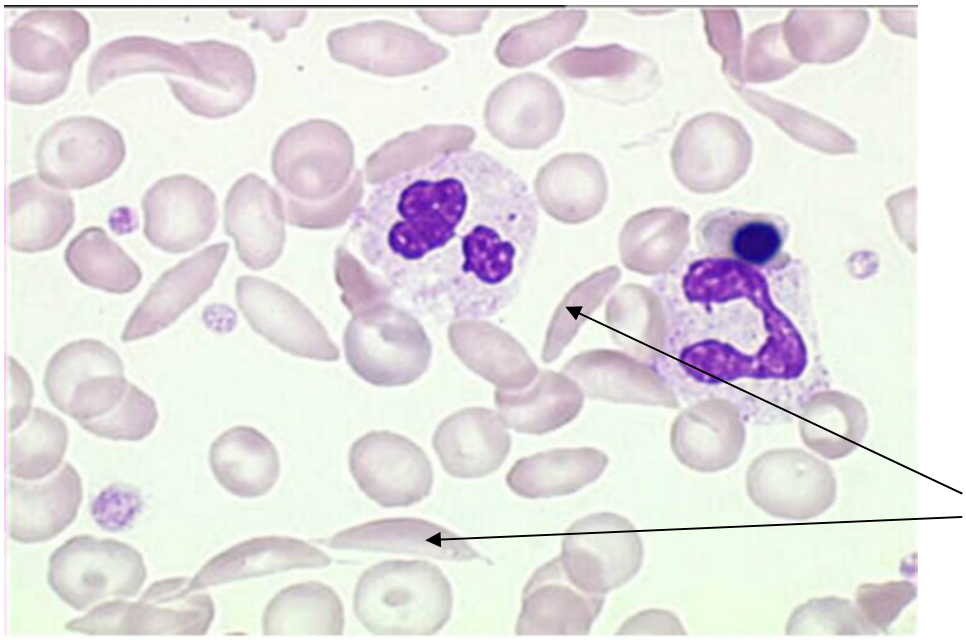

Figure 12- Cellules falciformes

On retrouvera un déficit immunitaire chez ces patients, par asplénie fonctionnelle et diminution des protéines du complément.

Tous les drépanocytaires symptomatiques sont regroupés en une appellation dite syndrome drépanocytaire majeur.

On distinguera les hétérozygotes AS, asymptomatiques en majorité, des homozygotes SS, avec une symptomatologie marquée.

En dehors de la mutation S, on peut également retrouver la mutation C et les ß-thalassémies. Cela aboutit aux hétérozygotes composites eux aussi symptomatiques:

- les SC
- les Sß0 thalassémiques
- les Sß+ thalassémiques
- les A/S Antilles

b) Types

Les SS et Sß0 thalassémiques ont une sévérité comparable, et les SC et les Sß+ thalassémiques sont tous les deux de sévérité moindre avec une anémie moins profonde.(16)

Les A/S Antilles constituent un groupe à part dans lequel des hétérozygotes peuvent être symptomatiques au même titre que les homozygotes.

De même on peut retrouver des drépanocytaires SS génétiquement mais peu symptomatiques devant la persistance d'une hémoglobine fœtale Hb F qui modifiera la cristallisation de l' HbS.

Le dépistage se fait en général à la naissance, lors du test néonatal sur buvard, comprenant le test de Guthrie qui recherche la phénylcétonurie, le dépistage de mucoviscidose, l'hyperplasie congénitale des surrénales, l'hypothyroïdie congénitale et la drépanocytose systématiquement dans les DOM-TOM. La recherche de drépanocytose est ciblée chez les ethnies à risque pour le reste de la France.

On confirme ensuite par focalisation isoélectrique (IEF), électrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin, et chromatographie liquide haute performance (HPLC).(17)

Les particularités retrouvées sur l'électrophorèse de l'hémoglobine sont les suivantes :

<u>AS</u> (18):
. Hémoglobine de base = normale
. Hb A= 55-60%
. Hb S =40-45%
. HbA2= 2-3%

<u>SS</u> (18):
. Hémoglobine de base = 7- 9 g/dl
. Normocytaire, normochrome, régénérative
. Hb A = 0%

. Hb S =80-95%
. Hb F= 1-10%
. Hb A2 = 2-3-4%

SC (18):

. Hémoglobine de base = 10-14 g/dl

. Hb A = 0%

. Hb S = 40-50 %

. Hb F = 5-20 %

. HbA2 = 0%

. Hb C = 40-50 %

Sß0 thalassémique (18):

. Hémoglobine de base = 7-10 g/dl

. Microcytaire, peu régénérative

. Hb A = 0%

. Hb S > 80%

. Hb F = 5-20 %

. Hb A2= 4-6 %

Sß+ thalassémique (18):

. Hémoglobine de base = 10-12 g/dl

. Hb A = 10-30 %

. Hb S = 60-80 %

. Hb F = 5-20 %

. Hb A2 = 4-6 %

L’électrophorèse de l’hémoglobine n’est définitive qu’à partir de 5 ans, lorsque le taux d’hémoglobine F est arrivé à son minimum.

c) complications aiguës simples et sévères

Elles sont très fréquentes chez les enfants homozygotes et tendent à se raréfier avec l'âge sans pour autant disparaître.

<u>crises douloureuses (18) (19) (16):</u>

Les crises douloureuses aiguës ou crises vaso-occlusives sont déclenchées par toutes les situations hypoxémiantes, les infections, la fièvre, la fatigue, la déshydratation ou le froid. Elles peuvent également apparaître spontanément. Elles se traduiront par des douleurs intenses, parfois accompagnées d'une fébricule. Elles toucheront principalement les os long comme le fémur ou l'humérus, correspondant à un infarctus de ces os. Les membres touchés sont souvent chauds et oedématiés, entraînant une immobilité. Chez les enfants de 6 mois à 2 ans ont retrouvera plus fréquemment un syndrome main-pied avec une tuméfaction de ces extrémités.

Les crises vaso-occlusives pourront également toucher l'abdomen. Il pourra s'agir d'un simple iléus paralytique qui cédera sous traitement symptomatique. Il faudra aussi savoir évoquer (20):

- Lithiase vésiculaire compliquée (cholécystite, angiocholite...)
- Pyélonéphrite aiguë
- Séquestration splénique ou hépatique
- Ulcère gastroduodénal (du à la prise fréquente d'anti-inflammatoires non stéroïdiens)
- Pancréatite aiguë
- Infections (virales, paludisme…)
- Autres causes de douleur abdominale non imputables à la drépanocytose

Ces crises peuvent se compliquer de déglobulisation, de surinfection ou de syndrome thoracique aigu.

Pour les crises peu bruyantes, un traitement à domicile peut être envisagé avec hyperhydratation à 3 Litres/m²/24 heures et antalgie à base de Paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens voire codéine. On évite l'utilisation de

morphiniques à domicile. Par contre, une réévaluation doit être faite à 24 heures de traitement.(20)
Pour les crises plus douloureuses ou associées à une température supérieure à 38.5 °C, une hospitalisation est préconisée, avec l'administration d'antalgiques de palier 3 comme la nalbuphine et la morphine.

infections(18) (19) (16) :

Les pneumopathies sont dominantes dans les infections bactériennes retrouvées chez les drépanocytaires, pouvant aboutir à un syndrome thoracique aigu. Elles seront traitées en probabiliste par Céphalosporines de 3ème Génération et macrolides. Les micro-organismes les plus souvent impliqués sont le chlamydiae pneumoniae, le Mycoplasme pneumoniae, l'Haemophilus influenzae, le staphylocoque doré, le Klebsiella pneumoniae et certains virus. Le pneumocoque ne fait plus partie des germes les plus fréquents grâce aux différentes actions de prévention. (13)
On retrouve également des méningites, et ostéomyélites.
L'ostéomyélite touchera elle aussi les diaphyses de l'humérus et du fémur. Le diagnostic différentiel avec une crise vaso-occlusive des os longs est complexe. Il est possible de les différenciés par échographie sur laquelle on pourra voir un abcès sous-périosté en cas d'ostéomyélite. Le traitement repose sur une immobilisation du membre associée à une antibiothérapie probabiliste par cefotaxime (ou ceftriaxone) et fosfomycine puis un relai per os adapté à l'antibiogramme pour une durée de 2 mois.

Comme stipulé précédemment, les infections pourront se compliquer de crises vaso-occlusives.

anémie aigue sévère (18) (19) (16):

Les drépanocytaires homozygotes étant déjà anémiés, cette anémie peut s'aggraver dans les complications sus-citées.
Elle pourra également s'accentuer dans le cadre d'une séquestration splénique, qui associera une anémie rapidement profonde associée à une splénomégalie.
Le traitement se fait par la transfusion de culots de globules rouges en urgence.
Les culots transfusés devront être compatibles dans les systèmes ABO, Rhésus et Kell.

Accident Vasculaire Cérébral (18) (19):

Il apparaîtra dans le cadre d'une ischémie cérébral causée par l'occlusion totale ou partielle d'un ou plusieurs vaisseaux cérébraux.
Il se traduira de diverses manières selon la zone touchée.
Le traitement se fera par échange transfusionnel.

STA ou syndrome thoracique aigu (18) (19) (16):

On retrouvera une douleur thoracique, une dyspnée et parfois une fièvre, associées à une atteinte alvéolaire sur la radiographie pulmonaire. Il apparaitra le plus souvent suite à une autre complication. Il est précédé d'une CVO dans 50 à 75% des cas. (13)
Le traitement repose sur une oxygénothérapie, antibiothérapie par C3G et macrolides, kinésithérapie respiratoire, antalgie et hydratation contrôlée.
Pour prévenir son apparition on prescrira une kinésithérapie respiratoire par spirométrie dès le début de l'hospitalisation.

priapisme (18) (19):

Il s'agit d'une érection douloureuse, persistante, secondaire à une congestion des corps caverneux.
Le traitement se fera par injections intra-caverneuses d'Etiléfrine associées à des antalgiques. S'il y a échec, on prescrira un échange transfusionnel voire une intervention chirurgicale.

d) Complications chroniques (18)

Elles touchent préférentiellement les adolescents et les adultes.

- retard de croissance
- ulcères de jambe chroniques
- nécrose osseuse : particulièrement de hanche et d'épaule
- oculaire : rétinopathie proliférative
- néphrologique : infections, ischémies rénales, syndromes néphrotiques
- cardio-pulmonaire : infections et infarctus pulmonaire avec risque d'insuffisance respiratoire chronique.
- hépatobiliaire : lithiase biliaire aboutissant à une cholécystectomie, hépatomégalie avec augmentation des transaminases.
- splénomégalie

e) Traitements

<u>prévention de l'apparition de complications :</u>

- Hyperhydratation : dans les situations risquant de déclencher une crise vaso-occlusive, et dès l'apparition des premiers signes d'une crise. On recommande généralement une hydratation à 3L/m²/24heures. Chez les enfants on pourra calculer la surface corporelle par la formule suivante (20):

  $$SC\ (m^2) = ((4x\ poids\ en\ kg) + 7)/\ (poids + 90)$$

- Antibiothérapie préventive contre le pneumocoque: par Oracilline de 50 000 à 100 000 UI/kg/j.
- Vaccination : au calendrier vaccinal classique on ajoute
  - le méningocoque B (AMM dans cette pathologie dès 2 mois) et C
  - la grippe annuelle (à partir de 6 mois)
  - un Prévenar supplémentaire à 3 mois
  - puis un Pneumo 23 après 2 ans (le rappel qui était recommandé est en cours de réévaluation en juillet 2016)

Chez les drépanocytaires le taux de colonisation par le pneumocoque est le même que la population générale, mais ils ont une susceptibilité plus prononcée aux infections graves de par leur asplénisme fonctionnel. Il en est de même pour la susceptibilité aux méningocoques.

- Supplémentation en Acide Folique : 1 comprimé de 5 mg de Spéciafoldine quotidien.
- Suivi annuel : avec consultation, bilan biologique, doppler trans-crânien, échographie hépatique, cardiaque, électrocardiogramme, épreuves fonctionnelles respiratoires, radiographies pulmonaire, bassin, fond d'œil avec angiographie rétinienne et micro-albuminurie des 24 heures.

<u>Traitement spécifique des urgences</u>

Une hospitalisation sera recommandée dans les cas suivants (20):

- Tout facteur de gravité (21):
  - Tout signe de gravité respiratoire
  - Tout signe neurologique ou altération de la conscience
  - Fièvre élevée > 38.5°C
  - Signes d'intolérance d'une anémie aiguë
  - Signes de défaillance hémodynamique

- Défaillance viscérale connue (insuffisance rénale, HTAP)
- Description par le patient du caractère inhabituel de la crise

- Échec des antalgiques de niveau II à posologie optimale
- Tout signe inhabituel dans une CVO simple
- Tout signe fonctionnel pulmonaire
- Douleur abdominale aiguë
- Malade isolé, parents ne pouvant pas gérer la crise à domicile
- Impossibilité d'assurer une hydratation correcte (diarrhées, vomissements)

Programme transfusionnel (13)

On procèdera de différentes manières selon l'indication :

- Transfusion simple pour :
  - Hémoglobine < 6 g/dl
  - Anémie mal tolérée,
  - Hémorragie active et/ou sévère
  - Anémie sur terrain fragile
  - Erythroblastopénie (souvent sur infection à parvovirus B19)

- Saignée/Transfusion ou érythraphérèse pour :
  - STA sévère ou évolutif
  - Crise vaso-occlusive prolongée
  - Priapisme aigu > 3 heures avec échec de l'étiléfrine
  - Cholestase aiguë
  - HTAP
  - Défaillance multi-viscérale
  - Infection sévère
  - Chirurgie ou geste invasif
  - Anesthésie générale
  - AVC ischémique

Hydroxycarbamides (SIKLOS®)

Ce traitement aura pour effet d'augmenter l'hémoglobine fœtale ainsi que le taux d'hémoglobine globale, réduisant ainsi le nombre de crises et d'hospitalisations.(22) (23)

On introduit le SIKLOS chez l'enfant en cas de :

- survenue de plus de 3 crises vaso-occlusives hospitalisées/an

- et/ou plus de 2 syndromes thoraciques aigus.

La mise en route d'un traitement par hydroxycarbamides doit être décidée en concertation avec un centre spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose.

Le SIKLOS sera démarré à dose de 15 mg/kg/jour puis progressivement augmentée jusqu'à 30 mg/kg/jour selon l'efficacité.(24)

Il nécessitera une surveillance hématologique (NFS) rénale et hépatique avant le traitement et régulièrement pendant le traitement.

A noter un risque d'azoospermie, et une incertitude à long terme sur le risque oncogène.(22)

<u>Transplantation médullaire allogénique</u>

Objectifs de l'étude

Nous nous sommes intéressés au chikungunya chez les enfants drépanocytaires en raison de la fréquence élevée de ces deux pathologies aux Antilles.

Mais le risque d'intéraction de ces deux pathologies ne s'arrête pas à la région caribéenne. La présence d'Aedes Albopictus en Europe et en Amérique expose les drépanocytaires de ces régions aux mêmes risques d'infection et de complications.

Il y a de nombreux articles concernant le chikungunya, résultants pour la plupart de l'épidémie de la Réunion en 2005, mais aucun ne décrit les conséquences du chikungunya dans la population pédiatrique des drépanocytaires. On ne retrouve pas non plus de prise en charge standardisée dans ce cas de figure. L'association de ces deux pathologies a pourtant généré plusieurs hospitalisations aux Antilles.

Une étude sur trois épidémies de dengue en Guadeloupe, de 2005 à 2010, chez des enfants drépanocytaires hospitalisés avait retrouvé de graves complications avec 25% d'hospitalisation en réanimation et 7.1% de décès. Les drépanocytaires SC avaient été les plus touchés.(25)

Une autre étude menée dans la Caraïbe, à Cuba retrouvait un taux de mortalité de 12.5% de la dengue chez les drépanocytaires, touchant plus particulièrement les SC par rapport aux SS avec un OR = 13.4 [95% IC 1.1 à 160.3].(26)

Qu'en est-il du chikungunya dans cette même population ? L'épidémie de chikungunya chez les enfants drépanocytaires a-t-elle été aussi sévère que celle de la dengue ? Est-ce qu'un type de drépanocytose en particulier a eu plus de complications ?

Objectifs :

<u>- primaire</u> : décrire les manifestations clinico-biologiques du chikungunya chez les enfants drépanocytaires hospitalisés en Guadeloupe et Martinique

- <u>secondaire</u> : évaluer la gravité de l'épidémie de chikungunya chez les enfants drépanocytaires.

Matériel et méthode

Type d'étude

Nous avons réalisé une étude épidémiologique rétrospective descriptive multicentrique.

Population étudiée

Nous avons étudié une population de patients drépanocytaires de 0 à 18 ans inclus, hospitalisés de décembre 2013 à décembre 2014, aux CHU de Fort-de-France, et de Pointe-à-Pitre.

Critères d'inclusion :

Etaient inclus tous les enfants drépanocytaires hospitalisés en pédiatrie avec un diagnostic biologique de chikungunya par PCR ou sérologie.

Critères d'exclusion :

- > 18 ans
- Sérologie chikungunya négative
- Absence de confirmation biologique par PCR ou sérologie
- Cas hospitalisés en dehors de la Martinique et la Guadeloupe
- Drépanocytaires non suivis dans les centres de drépanocytose et/ou dont les informations de base n'étaient pas disponibles
- Les patients ayant un dossier d'hospitalisation pour chikungunya incomplet

Réalisation du recueil de données

Le masque de saisie a été réalisé sur Excell 2003 à partir des variables recueillies dans les différents dossiers patients papier.

Aspects éthiques et règlementaires

Une déclaration au CNIL a été effectuée.

Les principes de respect des personnes, de bienveillance et de justice ont guidé l'enquête.

Ainsi, toutes personnes participant à l'étude ont été soumises à une confidentialité due au secret médical.

La base de données a été conservée sur un ordinateur sécurisé et les données échangées avec la biostatisticienne étaient effectuées avec un numéro d'anonymat.

Critère de jugement principal

Le diagnostic de chikungunya a été fait par PCR entre le 1er et 5e jour de symptômes et par sérologie au-delà du 7e jour. Entre le 5e et 7e jour la PCR et la sérologie ont été effectuées.

Variables étudiées

Epidémiologiques :

. L'âge est celui calculé au moment du premier jour de l'épisode de chikungunya

. Le type d'hémoglobine correspond aux types SS, SC, Sß+ thalassémique ou Sß0 thalassémique sus-décrits, diagnostiqués par électrophorèse de l'hémoglobine.

. Le déficit en G6PD est définit par 2 prises de sang attestant d'un déficit en G6PD, le taux minimal étant calculé en fonction de l'âge.

. Les enfants polytransfusés sont ceux ayant subit plus de 2 transfusions de culots de globules rouges au cours de leur vie.

. Les enfants ayant fait un séjour en réanimation ou unité de soins intensifs pédiatriques sont ceux ayant séjourné dans ces services pour des complications inhérentes à la drépanocytose.

. Les splénectomies et cholécystectomies sont celles effectuées avant l'épisode de chikungunya, et effectuer en raison de complication de la drépanocytose.

Cliniques

- La date de début est définie par le premier jour d'apparition des symptômes y compris à domicile.

- L'hyperthermie correspond à une température supérieure ou égale à 38°C.

- La tachycardie, l'hypotension artérielle et la détresse respiratoire ont été définies selon le tableau des constantes en fonction de l'âge.(27) (28)

	Pression artérielle Systolique/Diastolique (en mmHg)	Fréquence cardiaque (en battement par minute)	Fréquence respiratoire (en cycle par minute)
Nouveau-né	60/35	140-180	30-50
<1an	90/65	120-150	30-40
1-2 ans	95/65	110-130	20-40
2-5 ans	100/60	105-120	16-24
5-12 ans	110/60	90-110	16-24
>12 ans	120/65	70-100	12-24

- L'éruption cutanée correspond à une éruption polymorphe diffuse prurigineuse.

- Il y avait une diarrhée lorsqu'il y avait au moins 3 selles liquides par jour.

- La splénomégalie regroupe :

- les rates palpables chez les patients n'ayant pas de splénomégalie
- toute augmentation de la taille de la rate chez les patients connus avec une splénomégalie

Biologiques

- Sur le plan biologique, 2 problèmes se sont posés.
  - D'une part, en pédiatrie, les valeurs biologiques de base varient en fonction de l'âge.
  - D'autre part les enfants drépanocytaires ont des valeurs de bases différentes de la population générale notamment au niveau du taux d'hémoglobine, de réticulocyte, de plaquettes et de LDH.(29)

Pour contourner ce problème, nous avons comparé les résultats biologiques durant l'hospitalisation pour chikungunya aux valeurs retrouvées pour chaque patient lors du bilan annuel précédant, en l'absence de toute complication.

- Nous avons différencié l'anémie, de l'anémie aiguë.
  - L'anémie englobait toute diminution du taux d'hémoglobine de plus de 10% au cours de l'hospitalisation.
  - L'anémie aiguë était spécifique d'une perte rapide de plus de 2 points d'hémoglobine en moins de 48 heures.
- La thrombopénie est en générale définie par un taux de plaquettes inférieur à 150 G/L quel que soit l'âge. Les drépanocytaires ayant souvent une thrombocytose à l'état stable, nous avons ajouté à la définition de thrombopénie toutes les diminutions du taux de plaquettes d'au moins 50 %.
- Nous avons considéré une augmentation des ALAT et ASAT à partir de 2 fois la valeur de base.

Thérapeutiques

- Les antalgiques de palier 1 regroupent le Paracétamol per os ou intraveineux, le Néfopam (ACUPAN®) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (Ibuprofène ADVIL®).

- La Nalbuphine (NUBAIN®) était dosée à 0.2 mg/kg/4h en intraveineux ou 0.4 mg/kg/4h en intra-rectal.

- La morphine était délivrée en intraveineux par PCA (Patient Controlled Analgesia), en bolus avec ou sans débit continu, et parfois per os (SKENAN®, ACTISKENAN®).

- La Kétamine était administrée à 0.1mg/kg/24h au pousse-seringue électrique.

- L'hyperhydratation correspond à une perfusion de 3L/m² de soluté poly-ionique.

Complications

Les complications aiguës sont celles détaillées dans l'introduction.

Analyse statistique

Les données ont été saisies et analysées dans le logiciel Epi Info 7.
Les tests de $\chi 2$ ou de Fisher exact ont été utilisés pour analyser les co-variables binaires.

Résultats

Population

53 patients correspondaient aux critères d'inclusion de l'étude sur les 550 patients pédiatriques(3) suivis en moyenne aux Centres de drépanocytose de Martinique et Guadeloupe.
Sur les 53, 6 ont été retirés. 2 pour absence de bilan annuel récent, 3 pour absence d'informations suffisantes dans les dossiers, et 1 pour absence de suivi biologique régulier.

Au total, 47 patients ont été retenus.

- Sexe

Il y a 66 % de sexe masculin et 34% de sexe féminin

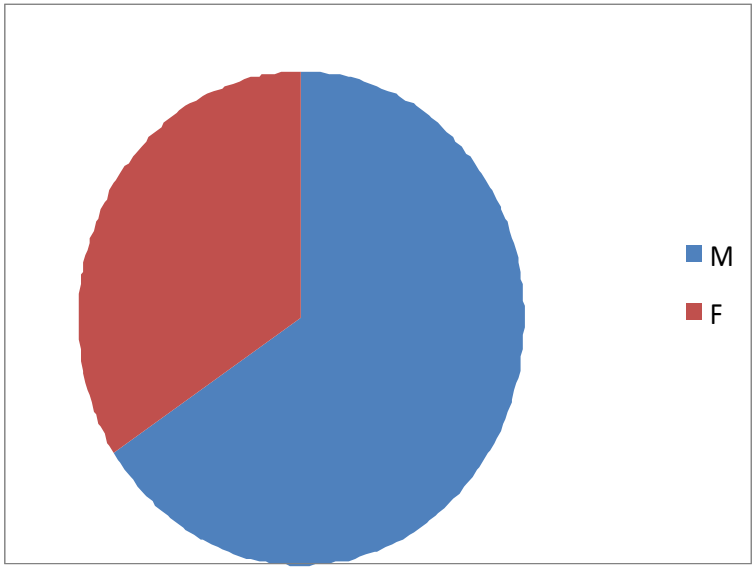

Tableau 1- Répartition des sexes.

- type d'hémoglobine

Il y a 53 % de SS, 36 % de SC, 4 % de SB0 et 6 % de SB+

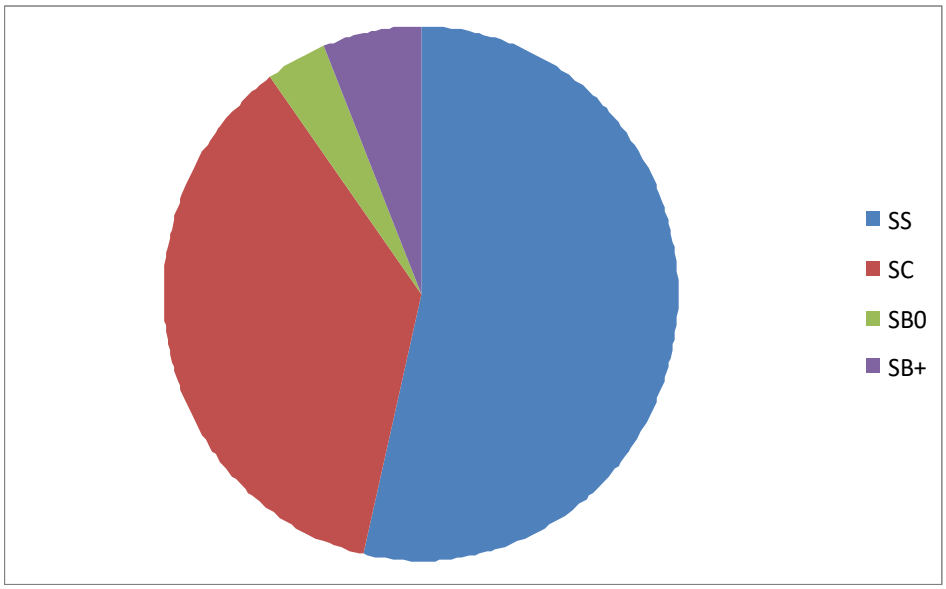

Tableau 2- Répartition des types d'hémoglobine.

- âge

La moyenne est de 8.66 ans, avec un écart-type de 5.35 et une médiane de 8 ans. Le plus jeune avait 5 mois et le plus âgé 17 ans.

Tableau 3- Nombre de sujet par tranche d'âge.

- <u>traitement</u>

100% des patients de l'étude sont sous acide folique, 81% sous Oracilline, 19 % sous hydroxycarbamide et 2% sous protocole transfusionnel.

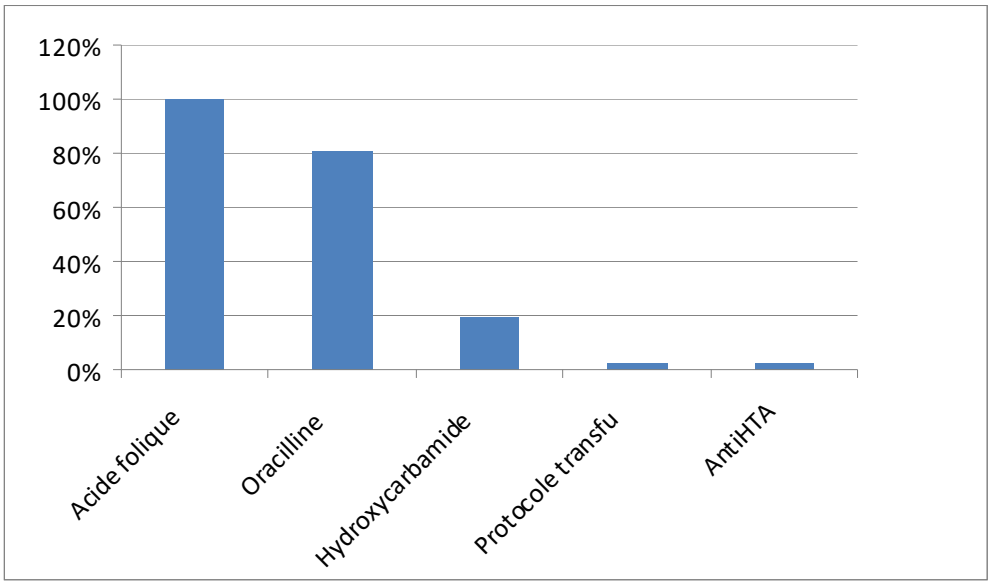

Tableau 4- Pourcentage d'utilisation des traitements de fond.

- <u>autres</u>

13% ont un déficit en G6PD associé 19% sont polytransfusés.
29 vivaient en Martinique, et 18 en Guadeloupe.

Epidémiologie

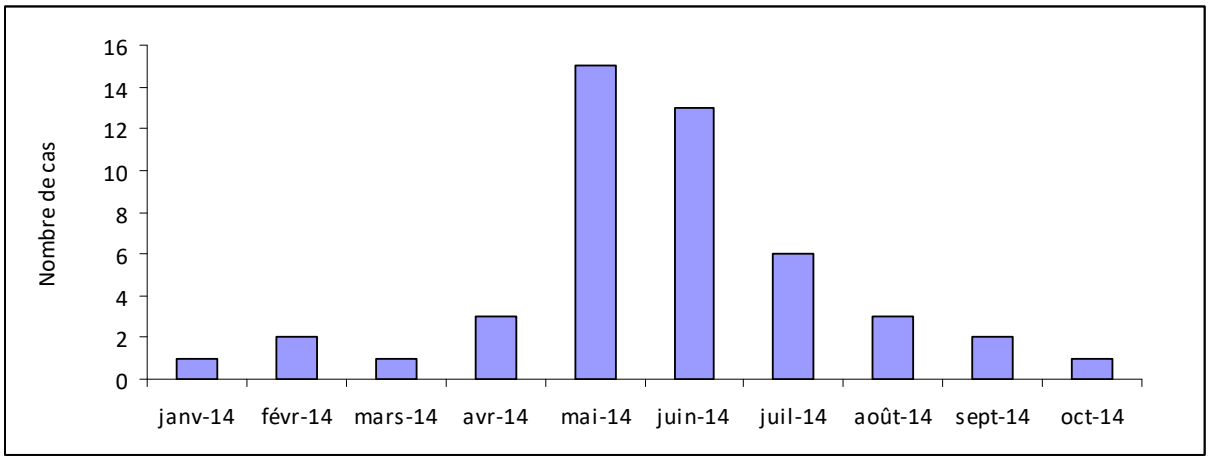

Tableau 5- Répartition des cas en fonction du mois.

Signes fonctionnels motivant l'hospitalisation

98% se sont présentés aux urgences pour hyperthermie, 77 % pour des arthralgies, 45% pour des céphalées, 26 % pour asthénie, 17 % pour éruption cutanée, 17% pour des douleurs osseuses , 15% pour douleurs abdominales, 9 % pour vomissements, 6 % pour toux et diarrhées, 4 % pour agitation, 2% avec des hémorragies et aucun avec des douleurs rétro-orbitaires.

Le délai d'hospitalisation était de 1.40 jours en moyenne avec un écart-type de 1.61 et une médiane de 1 jour
La durée d'hospitalisation était de 5.55 jours en moyenne avec un écart-type de 2.96 et une médiane de 5 jours.

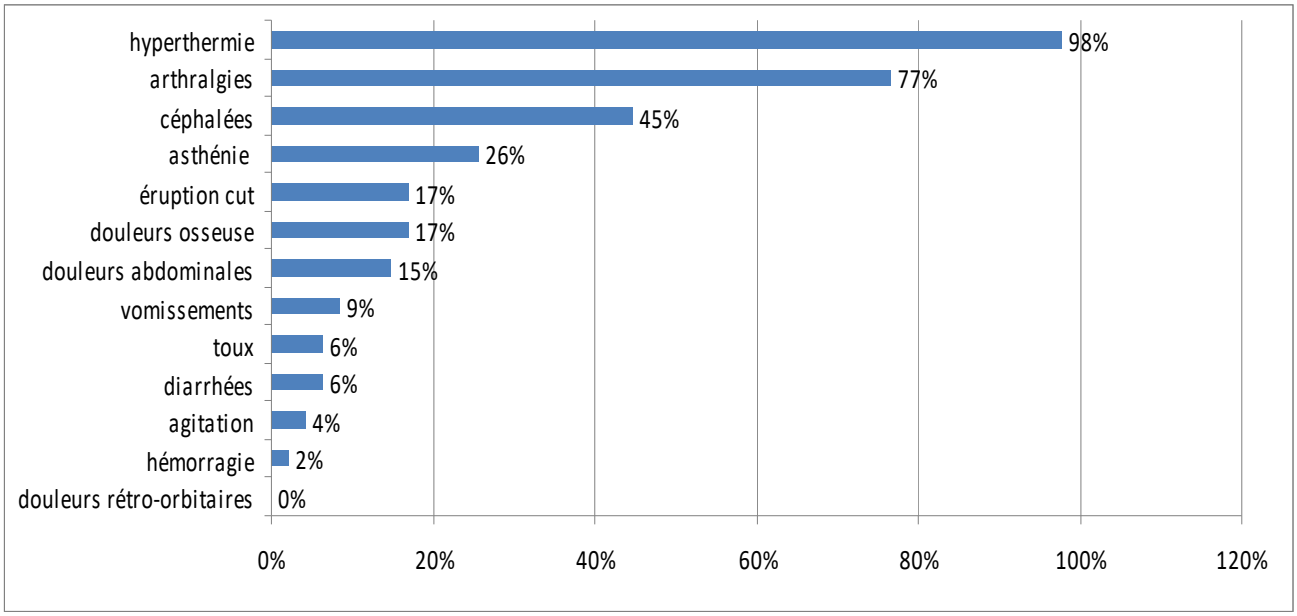

Tableau 6- Signes cliniques motivant l'hospitalisation.

Signes cliniques durant l'hospitalisation

100% ont présenté de la fièvre, 66% des arthralgies, 43% des céphalées, 26% une tachycardie, 23% des douleurs abdominales, 21% une asthénie, 17% des douleurs osseuses, 15% une éruption cutanée, 13% des diarrhées, 11% une splénomégalie, 9% des vomissements, 4% une hypotension artérielle, 2% des douleurs rétro-orbitaires et 0% une hémorragie.

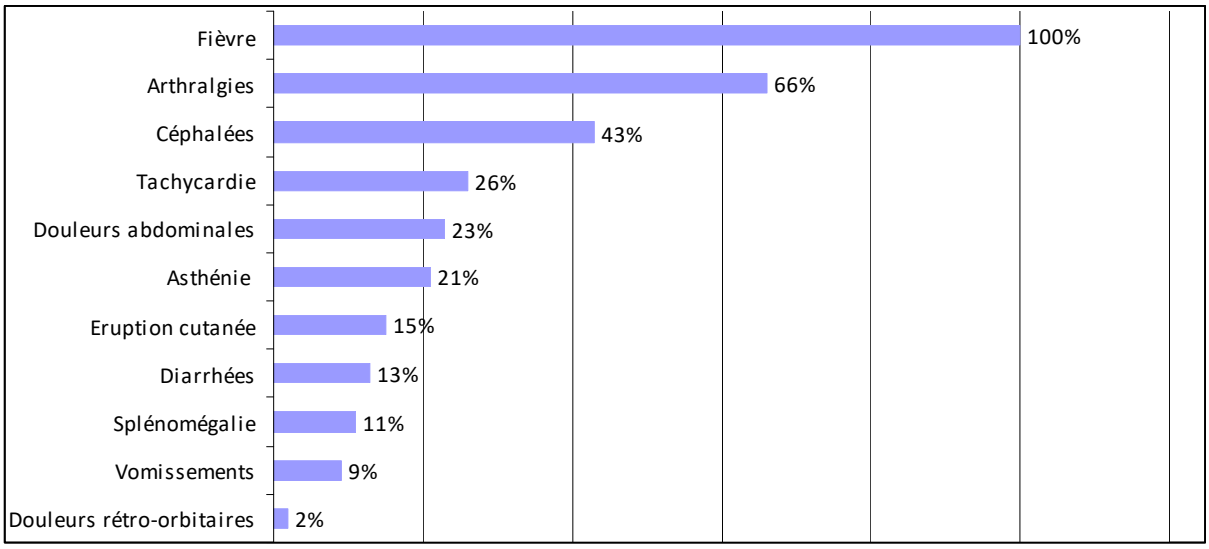

Tableau 7- Signes cliniques durant l'hospitalisation.

La température était à 39.3° C en moyenne avec un écart-type de 0.79 et une médiane de 39.1°C

<u>Durée moyenne des signes principaux</u>

La température durait 3.68 jours en moyenne avec une écart-type de 2.08 et une médiane de 3jours.
Les arthralgies duraient 4.39 jours en moyenne avec une écart-type de 3.63 et une médiane de 3 jours.
Les céphalées duraient 3.6 jours en moyenne avec une écart-type de 2.52 et une médiane de 3 jours.

Signes paracliniques

55% ont présenté une anémie, 47% une augmentation de la CRP, 43% une augmentation des LDH, 28% une augmentation des ASAT, 25% une augmentation des ALAT, dont 19% une augmentation combinée des ALAT et des ASAT, 21% une hyperbilirubinémie, 17% une thrombopénie, 7% une leucopénie.

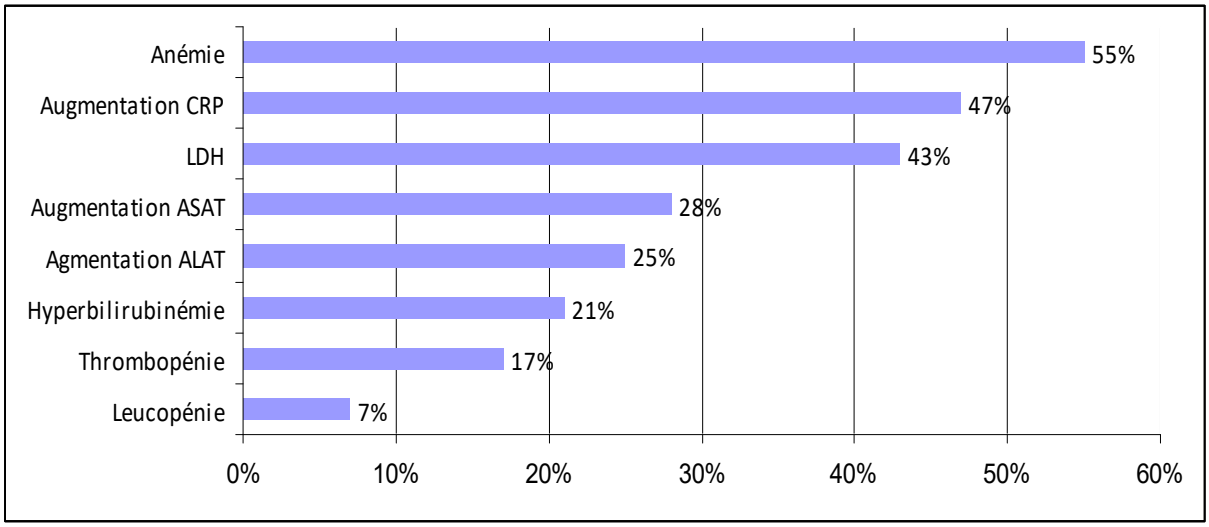

Tableau 8- Signes biologiques.

Le délai de l'anémie était de 2.17 jours en moyenne avec une écart-type de 2.11et une médiane de 1 jour.
La durée de l'anémie était de 4.94 jours en moyenne avec une écart-type de 4.68 et une médiane de 4 jours.
La perte d'hémoglobine était en moyenne de 25% par rapport à la valeur de base avec une médiane de 21%.

Le délai de la thrombopénie était de 1.67 jours en moyenne avec une écart-type de 1.47 et une médiane de 1 jour.
La durée de la thrombopénie était de 3.33jours en moyenne avec une écart-type de 1.84 et une médiane de 3 jours.
La perte de plaquettes était en moyenne de 62.5% par rapport à la valeur de base avec une médiane de 62.5%.

La CRP moyenne était de 38.39mg/L un écart-type de 95.86 et une médiane de 37.3mg/L.

Le délai d'augmentation des transaminases était de 3.68 jours en moyenne avec une écart-type de 4.52 et une médiane de 2 jours.
La durée d'élévation des transaminases de 3.11 jours en moyenne avec une écart-type de 2.71 et une médiane de 2 jours.

En moyenne, l'augmentation des ALAT était de 7 fois la valeur de base, avec une médiane de 5 fois la valeur de base.
L'augmentation des ASAT était de 4.5 fois la valeur de base en moyenne avec une médiane de 4 fois.

Traitement

100% des patients ont reçu un antalgique palier 1, 87% ont eu une hyperhydratation, 62% ont reçu de la Nalbuphine , 55% une antibiothérapie, 17% de la Morphine,17% une oxygénothérapie, 15% une transfusion de culots de globules rouges, 4% de la Kétamine , 2% une ventilation mécanique non invasive, 2% un remplissage.

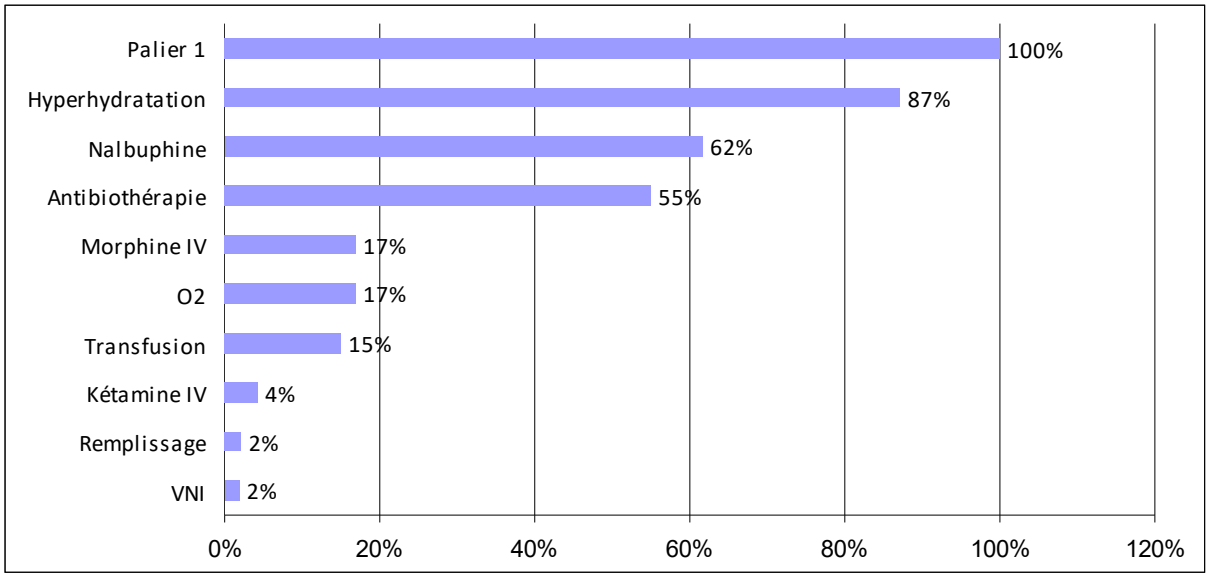

Tableau 9- Traitements utilisés lors de l'hospitalisation.

La durée d'utilisation des antibiotiques était de 4,54 jours en moyenne avec un écart-type de 3,17 et une médiane de 4 jours.

Complications

11% ont été hospitalisés en réanimation.
La durée moyenne du séjour en réanimation était de 3.8 jours avec une médiane de 2 jours. Les extrêmes allant de 1 à 9 jours.

40% ont eu une anémie aiguë, 15% une CVO hyperalgique, 9% une CVO simple, 4% une détresse respiratoire associée à un syndrome thoracique aiguë, 2% une séquestration splénique.

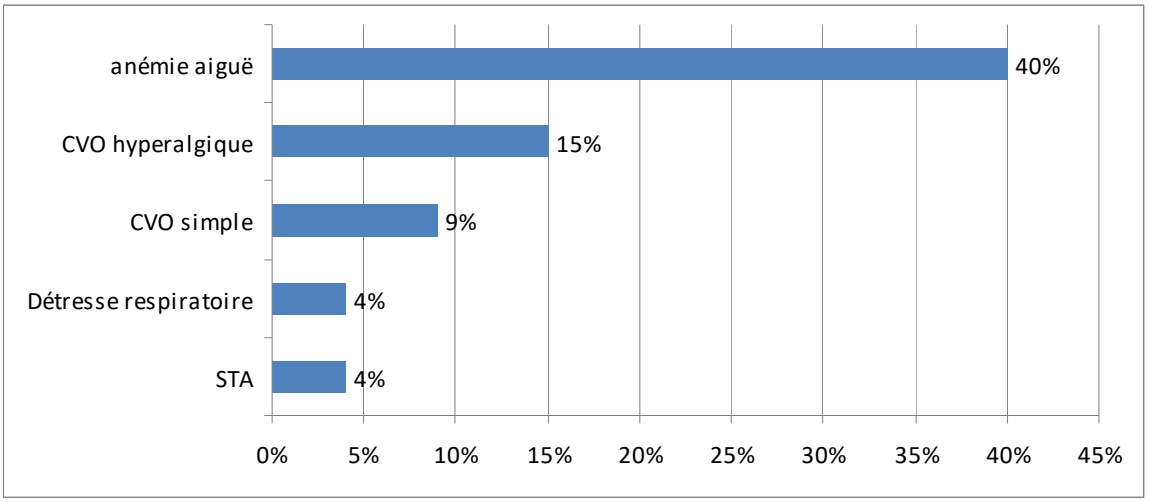

Tableau 10- Complications lors de l'hospitalisation.

Réhospitalisation

11% ont été réhospitalisés à la fin de leur séjour.
Le délai moyen de réhospitalisation était de 1.8 jours avec un écart-type de 0.84 et une médiane de 2 jours.
La durée moyenne du 2ème séjour était de 9.2 jours avec un écart-type de 3.33 et une médiane de 3 jours.

Facteurs de risque de complications :

Analyse univariée :

	Anémie aiguë		OR [IC 95%]	p- value
	Oui	Non		
SIKLOS			19,7 [2,2;961,4]	<0,01
Oui 9 (19%)	8	1		
Non 38 (81%)	11	27		
Type d'hémoglobinopathie			2 [0,5;8,9]	0,2
SS, SB0 27 (57,5%)	13	14		
SC, SB+ 20 (42,5%)	6	14		
Déficit en G6PD			0,3[0,005;2,6]	0,4
Oui 6 (12,7%)	1	5		
Non 41 (87,3%)	18	23		

Tableau 11- Facteurs de risque d'anémie.

	Durée d'hospitalisation		OR [IC 95%]	p-value
	> ou = à 7 jours	< 7 jours		
SIKLOS			2,9 [0,5;17,5]	0,2
Oui 9 (19%)	4	5		
Non 38 (81%)	8	30		
Type d'hémoglobinopathie			1 [0,2;5,1]	1
SS, SB0 27 (57,5%)	7	20		
SC, SB+ 20 (42,5%)	5	15		
Réanimation			0,7[0,01;8,3]	1
oui 5 (10,6%)	1	4		
non 42 (89,4%)	11	31		

Tableau 12- Facteurs de risque d'hospitalisation longue.

	Séjour en réanimation		OR [IC 95%]	p-value
	oui	Non		
SIKLOS			8,4[0,8;120,5]	0,04
Oui 9 (19%)	3	6		
Non 38 (81%)	2	36		
Type d'hémoglobinopathie			3,2[0,3;170,9]	0,4
SS, SB0 27 (57,5%)	4	23		
SC, SB+ 20 (42,5%)	1	19		

Tableau 13- Facteurs de risque de séjour en réanimation.

	Palier d'antalgiques		OR [IC 95%]	p-value
	> ou = 3	< 3		
SIKLOS			6,4[0,9;48,6]	0,03
Oui 9 (19%)	4	5		
Non 38 (81%)	4	34		
Type d'hémoglobinopathie			2,5[0,4;28,6]	0,4
SS, SB0 27 (57,5%)	6	21		
SC, SB+ 20 (42,5%)	2	18		

Tableau 14- Facteurs de risque d'utilisation d'antalgiques forts.

	Réhospitalisation		OR [IC 95%]	p-value
	oui	Non		
SIKLOS			3,2[0,2;34,1]	0,2
Oui 9 (19%)	2	7		
Non 38 (81%)	3	35		
Type d'hémoglobinopathie				0,06
SS, SB0 27 (57,5%)	5	22		
SC, SB+ 20 (42,5%)	0	20		
Durée de séjour			0,5[0,05;6,5]	0,6
> ou = 7 jours 35 (74,5%)	3	32		
< 7 jours 12 (25,5%)	2	10		
Réanimation			2,3[0,04;33,6]	0,4
oui 5 (10,6%)	1	4		
non 42 (89,4%)	4	38		

Tableau 15- Facteurs de risque de réhospitalisation.

	STA		OR [IC 95%]	p-value
	oui	Non		
SIKLOS				1
Oui 9 (19%)	0	9		
Non 38 (81%)	2	36		
Type d'hémoglobinopathie				0,5
SS, SB0 27 (57,5%)	2	25		
SC, SB+ 20 (42,5%)	0	20		

Tableau 16- Facteurs de risque de syndrome thoracique aigu.

Discussion

1) Population

La population étudiée ne comportait que des patients de Guadeloupe et Martinique. Les patients de Guyane n'ont pas été inclus car les informations dans les dossiers étaient insuffisantes.

La répartition des cas en fonction de l'âge est homogène.

Les cas sont surtout présents aux mois de mai et juin 2014. Il n'y a pas de cas en 2013. On peut l'expliquer par l'absence de recherche systématique de chikungunya au début de l'épidémie, par méconnaissance de la pathologie. Il y a sans doute eu des cas chez les enfants drépanocytaires pendant cette période, mais diagnostiqués comme virose ou crise vaso-occlusive sans cause retrouvée.

Cette répartition est comparable à celle de la population générale en ville ou hospitalisées. D'après l'INVS, on retrouve une majorité de cas entre la 15ème et la 35ème semaine de l'année 2014, c'est-à-dire entre avril et août 2014.

2) Clinique

Les principaux signes cliniques étaient l'hyperthermie supérieure à 38.5°C, les arthralgies et les céphalées. La localisation des arthralgies n'a pas été précisée car les dossiers parlaient souvent de « polyarthralgies » sans indiquer les localisations. De plus, chez les nourrissons, la localisation des douleurs ne pouvait pas se faire de manière exhaustive.

Les patients consultaient rapidement dans un délai moyen de moins de 48 heures, respectant la consigne de consulter le plus rapidement possible lors d'une hyperthermie.

Sur le plan des douleurs, il était difficile de différencier les douleurs de crises vaso-occlusives des douleurs dues au chikungunya. Nous avons alors considéré qu'il s'agissait d'une crise vaso-occlusive lorsque le bilan biologique associait au tableau

de douleur une augmentation des LDH et de la CRP, en dehors de toute infection bactérienne.
On remarque alors que 24 % des hospitalisations se sont compliquées d'une crise vaso-occlusive simple ou hyperalgique. Plusieurs facteurs sont à l'origine de ces crises :

- la déshydratation due à la fièvre
- la libération de cytokines par une l'inflammation articulaire et l'infection
- les douleurs articulaires intenses

D'où l'intérêt d'hospitaliser les drépanocytaires lors du chikungunya, afin de leur procurer une hydratation et une prise en charge antalgique optimales, et ainsi prévenir la survenue de complications de la drépanocytose.

La durée moyenne d'hospitalisation était de 5.5 jours, ce qui ne diffère pas de la durée d'hospitalisation moyenne des drépanocytaires qui est de 5 à 6 jours.

Dans une étude de l'InVS sur les cas importés de chikungunya en métropole, la durée d'hospitalisation était de 6 jours. (31)(30)

3) Paraclinique

Sur le plan biologique on retrouve une anémie dans plus de la moitié de la population. Dans les anomalies biologiques retrouvées fréquemment il a une élévation de la CRP, une augmentation des LDH, une thrombopénie et une cytolyse hépatique.
En dehors de l'anémie, ces anomalies sont également retrouvées dans la population générale.

Concernant l'anémie, plusieurs causes sont susceptibles d'être impliquées dans la population étudiée:

- une anémie inflammatoire, mais le délai d'apparition de l'anémie était trop court pour correspondre à une inflammation seule
- le virus du chikungunya en lui-même qui pourrait provoquer une thrombopénie et des saignements associés, mais une seule hémorragie a été relevée. Les saignements passés inaperçu ne peuvent expliquer une anémie d'apparition aussi rapide
- une possible crise vaso-occlusive déclenchée par la fièvre et/ou la douleur
- une séquestration splénique qui a été confirmée pour un cas et suspectée pour 2 autres
- une séquestration hépatique, mais aucune hépatomégalie n'a été retrouvée
- une hémodilution causée par l'hyperhydratation

La CRP était très variable et son augmentation peu significative d'une infection virale ou bactérienne. De plus la coexistance de crise vaso-occlusive dans le même temps pouvait également expliquer une augmentation de la CRP. Cela explique aussi sa grande variabilité.

Le bilan hépatique montrait une élévation plus importante des ALAT que des ASAT, ce qui va dans le sens d'une atteinte hépatique.
Cette atteinte hépatique peut s'expliquer par :
- l'action du virus en lui-même
- une séquestration hépatique, mais aucune hépatomégalie n'a été retrouvée
- la prise répétée et prolongée d'antalgiques ce qui va avec l'apparition retardée de l'augmentation des transaminases

4) Traitements

La douleur a nécessité l'utilisation d'antalgiques de palier 3 dans plus de la moitié des cas.
A noter, l'utilisation dans quelques cas de Kétamine lors de douleurs résistantes à l'utilisation de doses élevées de morphine.

On remarque que plus de la moitié des patients ont reçu des antalgiques de palier 3 alors que seulement 24 % a eu une CVO. Il est difficile d'être précis quant à l'indication des antalgiques pour une CVO ou pour les douleurs articulaires mais au moins un quart des patients aurait reçu un palier 3 spécifiquement pour les douleurs articulaires du chikungunya.
On pourrait expliquer ce chiffre par le fait que seuls les patients hospitalisés sont inclus dans l'étude et donc les plus symptomatiques.

On retrouve un taux d'utilisation des morphiniques de moins de 5% dans une étude réalisée à Mayotte dans la population générale, en phase aiguë. (32)
Pour les autres articles, le pourcentage d'utilisation des antalgiques est peu précis pour la phase aiguë du chikungunya.

Il serait alors intéressant de voir quelle a été l'incidence du chikungunya chez les enfants drépanocytaires non hospitalisés et quel a été leur traitement antalgique.

Il est alors possible que les drépanocytaires aient un seuil de tolérance à la douleur plus bas que la population générale.
Certaines références parlent de mémoire de la douleur. C'est un principe selon lequel une douleur mal soulagée provoquerait une majoration de la douleur lors des épisodes ultérieurs. (33)
Les données cliniques et physiopathologiques sont peu précises et le sujet donne lieu à controverse.
Mais cela pourrait expliquer en partie pourquoi les douleurs au cours de l'infection par le chikungunya nécessitaient des paliers plus élevés d'antalgiques dans cette population.
Une autre explication serait l'aggravation de la douleur par l'anxiété. L'anxiété peut être déclenchée par :

- l'hospitalisation et l'absence des parents parfois

- la prise en charge thérapeutique très invasive avec voies veineuses et prises de sang répétées
- la méconnaissance de l'infection et l'association à la dengue qui avait sévèrement touché certains de ces patients, et la peur de la mort

Dans la moitié des cas on a également utilisé des antibiotiques, mais la durée moyenne était plus courte qu'une antibiothérapie classique. Cela s'explique par la mise en place systématique d'antibiotiques à large spectre lors d'une température supérieure à 38,5°C dans les populations drépanocytaires, avant d'avoir les résultats d'examens biologiques.
L'antibiothérapie était arrêtée dès la réception des résultats positifs de PCR chikungunya, et en l'absence de résultats évocateurs d'infection bactérienne associée. Cela explique également le délai médian de 4 jours.

Le pourcentage de transfusion de culots de globules rouges est différent de celui d'anémie aiguë car la perte de 2 points d'hémoglobine chez un patient ne nécessitait pas de transfusion immédiate si son anémie était régénérative. Il bénéficiait simplement d'un bilan de contrôle le même jour ou le lendemain et l'intérêt de la transfusion était réévalué à ce moment là.

5) Complications

Il n'y a eu aucun décès retrouvé dans cette étude.

On retrouve 11% de séjour en réanimation, alors que pour l'épidémie de dengue dans la même population on retrouvait 25% de réanimation(25). Pour le chikungunya, la durée médiane est très courte. En réalité, il y a surtout eu des séjours d'un à deux jours pour surveillance rapprochée. Il y a donc eu 11 % de cas suffisamment inquiétants pour justifier une surveillance en réanimation, mais rapidement résolutifs pour la majorité.
Cependant, les cas graves de dengue se voyaient surtout sur les cas de réinfection. Ici il ne s'agit que de primo-infection puisque que l'immunité est acquise durablement lors infection par chikungunya.(34)

Cette proportion de 11 % de cas grave est également retrouvée dans la population pédiatrique générale hospitalisée à la Réunion en 2005.(35)

6) Facteurs de risque

Le risque d'anémie aiguë était significativement plus élevé sous SIKLOS, ce qui nous a d'abord fait supposer qu'elle apparaissait dans un contexte de séquestration splénique. La prise de SIKLOS évitant une atrophie de la rate, ces patients sont plus susceptibles de faire des séquestrations spléniques.
Mais une seule séquestration splénique a été retrouvée chez un patient sous SIKLOS.

Le risque plus élevé de séjour en réanimation pour les patients sous SIKLOS peut s'expliquer une mauvaise observance leur traitement préventif. Ce sont alors ceux qui ont été les plus inquiétants lors de l'infection par le chikungunya.

7) Biais

Cette étude nous montre qu'environ 10 % de la population pédiatrique des drépanocytaires a été hospitalisée.
Sachant que 17% de la population générale était touchée, il est possible que certains patients drépanocytaires aient eu une forme de chikungunya non fébrile et non compliquée et n'aient donc pas été hospitalisés ni diagnostiqués.
Il y a alors un biais de sélection puisqu'il n'y a que les cas les plus graves qui ont été hospitalisés.
Il serait alors intéressant de voir la prévalence d'enfants drépanocytaires qui ont eu une forme frustre de chikungunya, sans critères nécessitant une hospitalisation.
Nous avons calculé un nombre de sujets nécessaire de 135 patients. Cela pourrait faire l'objet d'une étude ultérieure.

On peut malgré tout supposer qu'il y a eu peu de chikungunya à domicile dans cette population, car de nombreuses actions de prévention et d'éducation des parents ont été menées dans la région antillaise suite à l'épidémie de dengue et à ses conséquences désastreuses. Cette population est en majorité bien suivie et informée sur les signes nécessitant une hospitalisation.

Sur le plan de l'anémie aiguë, nous avons vu que 3 dossiers étaient associés à une splénomégalie, cependant, un seul dossier posait un diagnostic de séquestration

splénique. Nous n’avons donc aucune certitude de séquestration splénique pour les 2 autres cas.

A noter que les bilans biologiques n’étant pas faits quotidiennement, le délai et la durée des anomalies peuvent ne pas être exacts.

Le manque de significativité des résultats des analyses univariées est probablement dû au manque de puissance de l’étude de par le faible nombre de sujets.

Conclusion

Le chikungunya s'est présenté chez les enfants drépanocytaires de la même manière que dans la population générale avec une fièvre et des arthralgies au premier plan.

Mais cette arbovirose était aussi à l'origine de complications spécifiques de la drépanocytose dans près de la moitié des cas, sur le plan clinique et biologique.

Même s'il n'y a pas eu de mort, cette infection n'est pas anodine, et a donné lieu à des inquiétudes lors des hospitalisations, notamment sur la gestion de la douleur et l'anémie aiguë.

La population des drépanocytaires reste donc particulièrement vulnérable face à cette arbovirose et ces patients nécessitent une surveillance rapprochée lors de la suspicion du chikungunya.

On peut alors se poser la question de la place des tests diagnostiques rapides, qui, comme pour la dengue, pourraient être faits systématiquement devant toute suspicion aux urgences ou en cabinet.

De même, le vaccin contre le chikungunya, une fois commercialisé, pourrait présenter un intérêt pour prévenir la pathologie et ses complications dans cette population fragile.

Par la suite il serait intéressant d'évaluer la douleur dans les phases subaiguës et chroniques dans cette même population, et les complications de drépanocytose pouvant en découler.

Bibliographie

1. INVS. Situation épidémiologique du chikungunya dans les Antilles. Point au 18 décembre 2014. [En ligne]. Disponible sur :

   http://www.invs.sante.fr/fr/Publications-et-outils/Points-epidemiologiques/Tous-les-numeros/Antilles-Guyane/2014/Situation-epidemiologique-du-chikungunya-dans-les-Antilles.-Point-au-18-decembre-2014

2. INVS. Dossier spécial chikungunya. Point sur les connaissances et la conduite à tenir. Juin 2008. [En ligne]. Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/publications/2008/inpes_chikungunya/Inpes_chikungunya.pdf.

3. Etienne-Julan M., Elana G., Loko G., Elanga N., Vaz T., Muszlak M. La drépanocytose dans les départements français d'outre-mer (Antilles, Guyane, la Réunion, Mayotte). Données descriptives et organisation de la prise en charge.BEH. 3juillet 2012. Vol. 27-28 : 322-324. [En ligne]. Disponible sur :

   http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8319

4. Institut Pasteur. Chikungunya. 2014. [En ligne]. Disponible sur :

   http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/chikungunya

5. WHO. Chikungunya, Aide-mémoire N°327.2016. [En ligne]. Disponible sur :

   http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/fr/

6. Crosby L. Formes graves de chikungunya : étude descriptive des patients hospitalisés en réanimation aux CHU de Pointe-`a-Pitre et de Fort-de-France au cours de l'épidémie de 2014. Thèse de doctorat en médecine. Université Antilles-Guyane; 2015.

7. INVS. Les vecteurs du chikungunya. [En ligne]. Disponible sur :

   http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Chikungunya/Les-vecteurs-du-chikungunya

8. Delaunaya P., Hubiche T.,Blanc B.,Perrin Y.,Marty P.,Del GiudiceP. Aedes albopictus en France métropolitaine. Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2012; vol.139 : 396—401.

9. SPILF.Recommandations nationales sur la prise en charge du chikungunya. Novembre 2014. [En ligne]. Disponible sur :

http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2014-Chikungunya-recommandations_SPILF_2014.pdf

10. Thiberville S-D, Boisson V, Gaudart J, Simon F, Flahault A, et al. (2013) Chikungunya Fever: A Clinical and Virological Investigation of Outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. PLoS Negl Trop Dis 7(1): e2004. doi:10.1371/journal.pntd.0002004

11. Institut Pasteur. Chikungunya; Diagnostiquer, prévenir et traiter la maladie. [En ligne]. Disponible sur :

http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/espace-presse/documents-presse/les-recherches-sur-le-chikungunya-l-institut-pasteur/diagnostiquer-prevenir-et-traiter-la-maladie

12. Elion J., INSERM. Drépanocytose. Décembre 2014. [En ligne]. Disponible sur :

http://www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/drepanocytose

13. Serraj K, Mecili M, Housni B, Andrëa E. Complications aiguës de la drépanocytose de l'adulte : de la physiopathologie au traitement. Médecine Thérapeutique. 2012 Oct 1;18(4):239–50.

14. Elion J., Labie D. Drépanocytose et adhérence cellulaire. Hématologie. 1998 Aug 11;4(3):201–211.

15. Odièvre M.-H., Lapouméroulie C., Elion J. Hydroxyurée et drépanocytose : rôle des protéines d'adhérence. Arch Pédiatrie. 2009 Feb;16(2):95–98.

16. Habibi A., Bachir D., Godeau B. Complications aiguë de la drépanocytose. Rev Prat 2004 ; 54 : 1548-1556.

17. Wajcman H. Diagnostic et dépistage de la drépanocytose. Rev Prat 2004 ; 54 : 1543-1547.

18. Girot R., de Montalembert M. Drépanocytose chez L'Enfant. EMC (Elsevier SAS, Paris), Pédiatrie. 2006. 4-080-A-20.

19. Rees D., Williams T., Gladwin M. Sickle cell disease. Lancet 2010; 376: 2018–2031.

20. HAS. Guide médecin ALD : Syndrome drépanocytaire majeur de l'enfant et de l'adolescent. Janvier 2010. [En ligne]. Disponible sur :

    http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_pnds_drepano_enfant_web.pdf

21. Centre de Référence Maladies rares labellisé « Syndromes Drépanocytaires Majeurs ». Recommandations pour la prise en charge de la crise douloureuse chez l'adulte drépanocytaire. [En ligne]. Disponible sur :

    http://urgencesmondor.aphp.fr/IMG/pdf/drepano_cvo.pdf

22. Lanzkron S., Strouse J.J., Wilson R., Beach M.C., Haywood C., Park H., et al. Systematic Review: Hydroxyurea for the Treatment of Adults with Sickle Cell Disease. Ann Intern Med. 2008 Jun 17;148(12):939–955.

23. Creary S.E., Chisolm D.J., Koch T.L., Zigmont V.A., Lu B., O'Brien S.H. Hydroxyurea use in Children with Sickle Cell Disease: Do Severely Affected Patients Use It and Does It Impact Hospitalization Outcomes? Pediatr Blood Cancer. 2016 May;63(5):844–847.

24. HAS. SIKLOS 100 mg. [En ligne]. Disponible sur :

    http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/siklos_-_ct-10560.pdf

25. Hocquelet S. La dengue chez les enfants porteurs de la drépanocytose: étude sur trois épidémies de dengue en Guadeloupe, de 2005 à 2010, chez des enfants hospitalisés. Thèse de doctorat en médecine. Université Antilles-Guyane; 2013.

26. Rankine-Mullings A., Reid M.E., Moo Sang M., Richards-Dawson M.-A., Knight - Madden J.M. A Retrospective Analysis of the Significance of Haemoglobin SS and SC in Disease Outcome in Patients With Sickle Cell Disease and Dengue Fever. EBioMedicine. 2015 Jul 6;2(8):937–41.

27. Bourrillon A. Détresse repiratoire du nourrisson et de l'enfant. Collège National des Pédiatres Universitaires (CNPU). [En ligne]. Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/detresse_respiratoire/site/html/1.html

28. Le petit Armand pratique. Définitions et normes physiologiques. [En ligne]. Disponible sur : http://pap.aubineau.eu/physiologie/normes.php

29. Schaison G. et col. Valeurs de référence en hématologie pédiatrique, Hématologie de l'enfant. Flammarion Médecine-Sciences. [En ligne]. Disponible sur :

http://urgences-agen.fr/supports/protocoles/pediatrie/239-hemogramme-normal-de-l-enfant-nfs.html

30. Poubeau P., MoitonM.-P. Infection par le virus du chikungunya à la Réunion. SPILF.[Internet]. Disponible sur : http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI06/CT/ct11-Poubeau.pdf

31. INVS. Infection à chikungunya Etude descriptive des cas importés en France métropolitaine, 2005-2006. [En ligne]. Disponible sur : http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/074000355.pdf

32. Piet M. LE CHIKUNGUNYA À MAYOTTE : ETUDE SUR LES FORMES AIGUES ET CHRONIQUES DE L'ADULTE à propos de 104 cas. Thèse de doctorat en médecine. Faculté de médecine de Nancy; 2007.

33. Fournier Charrière E., CNRD. LA MEMORISATION DE LA DOULEUR DE L'ENFANT. QU'EN SAVONS-NOUS ? [En ligne]. Disponible sur :

https://www.cnrd.fr/IMG/pdf/2003-09_CR_club_douleur_memorisation_douleur.pdf

34. T. B. Pham, T. H. Nguyen, T. Q. H. Vu et al. Facteurs prédictifs du syndrome de choc lié à la dengue chez les enfants à l'hôpital des enfants malades n°1, Hô-Chi-Minh ville, Vietnam. Bull Soc Pathol Exot. 2007; vol.100 : 43-47.

35. INVS. Surveillance active des formes émergentes hospitalières de chikungunya La Réunion, avril 2005-mars 2006. [En ligne]. Disponible sur : http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=3647

Annexes

Annexe 1 : tableau des types et doses de répulsifs recommandés en fonction de l'âge (Source : HCSP. Recommandations d'utilisation des répulsifs et biocides contre les moustiques. 2014. Disponible sur : http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=349)

Tableau 3 : Répulsifs recommandés pour la protection contre les piqûres d'arthropodes (hors araignées, scorpions, scolopendres et hyménoptères) : composition, nom commercial, présentation et mode d'utilisation

Substance active et concentration		Nom commercial et présentation (liste non exhaustive, donnée à titre indicatif)	Nombre maximal d'application(s) quotidienne(s)				
			A partir de 6 mois et tant que l'enfant ne marche pas	Dès que l'enfant marche et jusqu' à 24 mois	> 24 mois à 12 ans	> 12 ans	Femmes enceintes
DEET[1,2] (N,N-diéthyl-m-toluamide)	20%	Ultrathon® lotion (spray)	1	2	2	3	3
	25%	Insect Ecran® famille (spray)	1	2	2	3	3
	30%	Moustidose® lotion répulsive zones infestées (lotion), Moustifluid® zones à hauts risques (spray), Prébutix® lotion répulsive zone tropicale (lotion)	1	2	2	3	3
	34%	Ultrathon® crème (crème)	X	X	X	3	X
	50%	Insect Ecran® zones infestées adultes (spray)	X	X	X	3	X
IR3535[3] (N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle)	20%	Biovectrol® famille (lotion), Moustifluid® zones tempérées (spray), Moustifluid® jeunes enfants (lotion), Moustikologne® haute tolérance (lotion), Picsol® anti-moustiques (spray), Les botaniques insectes® (spray), Vendome® adultes (spray)	1	2	2	3	3
	25%	Cinq sur Cinq® Tropic enfants (lotion), Prébutix® lotion répulsive zone Europe (spray, roll-on), Moustifluid® zones tropicales (spray)	X	X	2	3	X
	30%	Bouclier Insect' ® spray	X	X	2	3	X
	35%	Cinq sur Cinq®Ttropic (lotion)	X	X	2	3	X
KBR3023[4] (Carboxylate de Sec-butyl 2-(2-hydroxyéthyl) pipéridine-1 / Icaridine)	20%	Centaura® (spray), Insect Ecran® zones infestées enfants (spray), Moskito guard® (spray), Répuls' Total® (émulsion))	X	X	2	3	3
	25%	Insect Ecran® spécial tropiques (spray), Moustidose® lait répulsif famille (lait), Moustikologne® protection extrême (lotion)	X	X	2	3	X
PMDRBO[4] (mélange de cis- et trans-p-menthane-3,8 diol)	25%	Mousticare® (spray), Biovectrol naturel® (spray), Mosi-guard® (spray) et Mosi-guard® (stick)	1	2	2	3	X

[1] En cas d'exposition aux anophèles vecteurs des *Plasmodium*, agents du paludisme, la concentration minimale efficace de DEET est de 30%.

[2] Le DEET a fait l'objet d'une expertise au niveau européen dans le cadre de la Directive biocides 98/8/CE, une restriction d'usage est émise chez l'enfant de moins de 2 ans. Cependant, en cas de risque élevé de transmission d'une maladie vectorielle, il est utilisable sur une période courte en respectant scrupuleusement le nombre d'applications maximum admis et les conditions pratiques d'usage chez l'enfant.

[3] L'IR3535, le picaridine et le PMDRBO sont en cours d'évaluation au niveau européen.

Direction générale de la santé – version modifiée du 03/02/14

UFR SCIENCES MEDICALES HYACINTHE BASTARAUD

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.
J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.
Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.
Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.
Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.
Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.
Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.
Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.
Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,
Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

SIMON TIANA

Sujet de la thèse : Manifestations clinico-biologiques du chikungunya chez les enfants drépanocytaires hospitalisés aux Antilles Françaises : étude épidémiologique d'octobre 2013 à octobre 2014.

Thèse : Médecine - Université des Antilles et de la Guyane
Année 2016

Numéro d'identification :2016ANTI0083

MOTS-CLES : chikungunya ; drépanocytose ; pédiatrie

Les Antilles françaises ont connu une épidémie de chikungunya de décembre 2013 à novembre 2014. Cette arbovirose a entraîné un certain nombre d'hospitalisations chez les enfants atteints de drépanocytaires. L'objectif est de connaître les manifestations cliniques et biologiques du chikungunya dans cette population, et ses complications. Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective descriptive multicentrique qui incluait tous les enfants drépanocytaires hospitalisés en pédiatrie avec un diagnostic biologique de chikungunya. 47 patients ont été retenus pour l'étude. 98% des patients ont consulté pour de la fièvre, 77% pour des arthralgies, et 45% pour des céphalées. La fièvre, les arthralgies et les céphalées avaient une durée médiane de 3 jours. Le délai d'hospitalisation était de 1.40 jours en moyenne et le séjour durait 5.5 jours en moyenne. 55% des patients ont eu une anémie, 28 % une augmentation des ASAT et 25% une augmentation des ALAT. 17% ont eu une thrombopénie. 100% des patients ont reçu comme antalgique un palier 1, 62% un palier 3, 4% de la kétamine. 11% ont été hospitalisés en réanimation. Le chikungunya a déclenché 24% de CVO et 4% de STA. 11% ont été réhospitalisés. La prise de SIKLOS était un facteur de risque significatif d'anémie aiguë avec un OR = 19.7 IC95% [2.2 ; 961.4]. Les douleurs étaient difficiles à soulager sous palier 3 d'antalgiques. Il n'y a eu aucun décès, mais de nombreuses complications inquiétantes telles que les anémies aiguës, les cytolyses aiguës et les CVO. L'étude manquait de puissance car le nombre de sujets était faible. Le chikungunya s'est manifesté essentiellement par de la fièvre et des douleurs chez les enfants drépanocytaires, mais a entrainé un nombre important de complications aiguës de la drépanocytose.

<u>JURY</u> :

- Président : Pr Césaire Raymond
- Juges:
  - Pr Arfi Serge
  - Pr Cabié André
  - Dr Elana Gisèle
- Directeur de Thèse : Dr Elana Gisèle