



Revue Maghrébine de

Pédiatrie

المجلة المغربية لطب الأطفال

Numéro 20 | Revue Trimestrielle | Octobre / Décembre 2020

- **Mise au point**
Diagnostic et prise en charge du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant : quoi de neuf ?
- **Articles originaux**
- **Faits cliniques**
- **Cas du jour :**
Une douleur persistante de la hanche chez un enfant de 7 ans : quel est votre diagnostic ?



Revue Maghrébine de
Pédiatrie
المجلة المغاربية لطب الأطفال

Directeur de la rédaction

Dr. Mohamed Douagi

Rédacteurs en chef

Dr Sonia Mazigh Mrad, Dr Jihene Bouguila

Comité de rédaction

Dr Souha Gannouni, Dr Khadija Boussetta,
Dr Nadia Siala, Dr Lamia Sfaihi,
Dr Sonia Nouri, Dr Ons Azzabi,
Dr Faten Fdhila, Dr Amel Ben Chehida,
Dr Chokri Chouchane, Dr Monia Ouederni

Secrétariat de la rédaction

Mme Nejia Chamekh, Hôpital
d'enfants, 1007 Tunis Jabbari, Tunisie
e-mail : cnejia.pers@gmail.com
Tél. : +216 71 563 180, Fax : + 216 71 563 626

Site de la STP

www.stpediatrie.com

Périodicité de la revue

Trimestrielle

Conception et réalisation

OREA

Impression

SIMPACT

Mise au point

Diagnostic et prise en charge du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant : quoi de neuf ? 7

Mabrouk. S, Nour . S, Majdoub. F, Abroug. S

Articles originaux

Bronchiolite du prématuré : Une étude de 52 cas 12

Safi. F, Kamoun . D, Moalla. I, Ben Ahmed. A, Ayanleh.O, Hsairi. M, Gargouri. L, Ben Ameer. S, Mahfoudh. A

La Tuberculose multi-focale chez l'enfant : aspects cliniques et évolutifs 18

Khalsi. F, Kbaier. S, Trabelsi. I, Ben Romdhane. M, Brini.I, Belhadj. I, Hamouda. S, Bousetta.K

l'état de mal convulsif de l'enfant : facteurs pronostiques 23

Haddad.S, Benhassine S, Mezghani. F, Jebabli. E, Rhayem.S, Ben mansour.F, Fdhila-ayed. F, Khemiri. M

Dépistage du risque nutritionnel chez des enfants hospitalisés âgés de moins de cinq ans : Facteurs associés à un risque nutritionnel élevé 30

Ben Rabeh. R, Mazigh Mrad. S, Missaoui. N, Babay. A, Atitallah. S, Yahyaoui. S, Boukhtir. S

Faits cliniques

Apports et limites de la pancréatectomie dans l'hyperinsulinisme 41

Ben Hfaiedh. J, Ben Chehida. A, Ben Mrad. S, Boudabous. H, Ben Abdallah. R, Ben Abdelaziz. R, Azzouz. H, Ben Turkia. H, Ben Malek. R, Kaabar. N, Abdelmoula. MS, Tebib. N

Antenatal diagnosis of complete agenesis of the corpus callosum: study of two cases 47

Smida. S, Methlouthi. J, Bannour. B, Bellaleh. M, Bannour. I, Mghirbi. O, Bibi. M, Nouri. S, Lassoued. L, Mahdhaoui. N

Deficiency of the seventh component of complement in an eight-year-old girl 50

Werdani. A, Ben Mabrouk. A, Ayadi. I, Jemmali. N, Rassas. A, Kallel Sellami. M, Mahjoub. B

Fente labiale de diagnostic prénatal associée à une atrésie choanale bilatérale : Challenge thérapeutique à propos d'un nouveau-né 52

Ben Hfaiedh. J, Blibech. S, Ayadi. I, Kammoun. H, Ben Salem. H, Kasdalla. N, Brahem. H, Daiiki. M, Ben Mhemmed. R, Labbene. I, Douagi. M

Phenotypical diversity in three family members with LEOPARD syndrome caused by Tyr279Cys mutation in PTPN11 gene 56

Ben Aziza. R, Mezghani. F, Jbebli. E, Kraoua. L, Rhayem. S, Fedhila. F, Mrad. R, Haddad. S, Khemiri. M

Syndrome de Tourniquet est aussi possible congénital ! A propos de deux prématurés 60

Hafaiedh. J, Blibech. S, Kasdallah. N, Ben Salem. H, Douagi. M

Lu pour vous

Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children 64

Sfaihi L. , Kolsi R. , Kamoun T.

Cas du jour

Une douleur persistante de la hanche chez un enfant de 7 ans : Quel est votre diagnostic ? 66

Sfar. E, Chouchane. C, Hadj Salem. R, Besbes. H, Thabet. F, Ghédira. T, Chouchane. S



Diagnostic et prise en charge du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant : quoi de neuf ?

Diagnosis and management of childhood idiopathic nephrotic syndrome : what's new ?

Mabrouk. S ^(1,2), Nour . S ^(1,2), Majdoub. F ^(1,2), Abroug. S ^(1,2)

⁽¹⁾ Service de pédiatrie – CHU Sahloul (Sousse)

⁽²⁾ Faculté de Médecine Ibn El Jazzar (Sousse)

RÉSUMÉ

Le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant touche 1 – 3 pour 100000 enfants par an. Près de 85% des cas vont achever une rémission complète sous corticothérapie, cependant la maladie peut évoluer selon un mode de rechutes fréquentes, de cortico-dépendance ou de cortico-résistance, nécessitant le recours à des thérapies immunosuppressives. Dans le présent article nous allons résumer les nouvelles recommandations internationales concernant le diagnostic et la prise en charge du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant.

ABSTRACT

Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome affects 1 – 3 per 100,000 children per year. Almost 85% of cases will achieve complete remission with steroid therapy, however the disease can show a frequently relapsing steroid dependent or a steroid resistant course, requiring the use of alternative immunosuppressive agents. In this article we are going to summarize the new international recommendations for the diagnosis and management of idiopathic nephrotic syndrome in children.

I) Diagnostic du SN idiopathique de l'enfant :

1) Définitions (tableau 1)

Le syndrome néphrotique :

Le syndrome néphrotique (SN) est défini par une protéinurie (PU) > 40 mg/h/m² ou ≥ 1000 mg/m²/jour ou > 50 mg/kg/j ou un rapport protéine sur créatinine ≥ 200 mg/mmol (2 mg/mg) avec une hypoalbuminémie (< 30 g/l) ou des œdèmes (1).

Le SN cortico-sensible (SNCS), SNCS répondeur tardif et le SN cortico-résistant (SNCR) :

Après les 4 premières semaines de pleine dose de prednisone (PDN) orale l'enfant peut obtenir une rémission complète, ce qui confirme le SNCS. En cas de rémission partielle, étant donné qu'un faible pourcentage d'enfants peuvent obtenir une rémission complète s'ils reçoivent une corticothérapie plus prolongée, une « période de

confirmation » de 2 semaines est alors proposée avec maintien de la corticothérapie à la pleine dose. La réponse à cette thérapie avec ou sans 3 boli de méthylprednisolone (500 mg/m² ou 15 mg/kg) est évaluée. En cas de rémission complète après 6 semaines de corticothérapie on parle de « SNCS répondeur tardif ». L'absence de rémission définit alors le SNCR (1).

Tableau 1 : Définitions relatives au syndrome néphrotique de l'enfant

Terme	Définition
Rémission complète	Un ratio protéine sur créatinine ≤ 20 mg/mmol (0.2 mg/mg) ou PU $< 3 - 5$ mg/kg/j ou une PU négative à la bandelette urinaires 03 jours de suite
Rémission partielle	Un ratio protéine sur créatinine > 20 et < 200 mg/mmol ou une PU entre 5 et 50 mg/kg/j et une albuminémie ≥ 30 g/l
Rechute	Récurrence d'une PU néphrotique ou $\geq 3+$ on 3 jours de suite, ou un ratio protéine sur créatinine urinaires ≥ 200 mg/mmol (2 mg/mg) avec ou sans réapparition des œdèmes chez un enfant qui était en rémission complète ou partielle
SN résistant aux anticalcineurines	Absence d'au moins une rémission partielle après 6 mois de traitement par un anticalcineurine (Ciclosporine/Tacrolimus) à bonne dose ou taux
SN multirésistant	Absence de rémission complète après 12 mois de traitement par deux immunosuppresseurs distincts (incluant un anticalcineurine) à dose standard
SN à rechutes fréquentes	≥ 2 rechutes dans les premiers 6 mois d'évolution ou ≥ 4 rechutes par an quel que soit la période

2) Indications de l'étude génétique :

L'identification précoce des formes génétiques de SNCR est importante car elle permet d'éviter à ces patients la mise sous immunosuppresseurs. La recherche de formes familiales dès le début de la prise en charge des cas de SN de l'enfant, ainsi que la recherche de signes extra-rénaux des syndromes génétique est essentielle (1).

En cas de disponibilité, il est recommandé de réaliser une étude en biologie moléculaire chez tous les patients présentant un SNCR. Il est également suggéré de réaliser l'étude génétique en priorité en cas d'histoire familiale de SN, de PU ou d'insuffisance rénale chronique d'origine indéterminée, en cas de signes extrarénaux et en cas de préparation à la greffe rénale (1,2).

L'étude génétique n'est pas recommandée en cas de cortico-résistance secondaire (1)

3) Indications de la biopsie rénale : tableau II

Une Biopsie rénale doit être proposée en cas de SN survenant avant 12 mois ou après 12 ans, quand un SN secondaire est suspecté (2)

La biopsie rénale est indiquée devant tout SNCR sauf en cas de cause infectieuse ou tumorale identifiée (1).

Dans les SN à rechutes fréquente (SNRF) et dans les SN corticodépendants (SNCD) la réalisation de la biopsie rénale avant la mise sous thérapie immunosuppressive n'est pas indiquée car c'est la réponse au traitement et non l'aspect histologique qui constitue le principal facteur pronostic de survie rénale (2)

Tableau 2 : Indications de la ponction biopsie rénale en cas de syndrome néphrotique de l'enfant

Avant traitement	Début avant 1 an ou après 12 ans HU macroscopique initiale Persistance d'une HTA et/ou HU microscopique C3 bas SN secondaire (Purpura de Henoch-Schoenlein, Lupus systémique ...) SN associé à des syndromes Une insuffisance rénale non fonctionnelle
Après traitement	SNCR Avant la mise sous ciclosporine Baisse de la fonction rénale chez les patients recevant des anticalcineurines

II) Prise en charge spécifique du SNCS

1) Corticothérapie : traitement de la première poussée de SN :

Le traitement de la première poussée de SN de l'enfant, anciennement proposée sur 4 mois et demi est actuellement remplacé par une corticothérapie plus courte.

On recommande le recours à la PDN orale à la dose de 60 mg/m²/j ou 2mg/kg/j (Maximum 60 mg/j) en une à deux prises, pendant 4 – 6 semaines suivi, en cas de de SNCS de PDN à 40 mg/m²/j ou 1.5 mg/kg/j 1j/2 pendant 4 – 6 semaines puis arrêt (1,2).

2) Corticothérapie : traitement des rechutes

Les protocoles de traitement des rechutes diffèrent selon les pays du fait du manque d'évidence concernant les protocoles de dégression. Récemment certains petits essais avaient démontré que le traitement par la PDN orale à dose quotidienne pendant 06 jours au début des infections des voies aériennes supérieures permettait de réduire le risque de rechute en cas de SNCD et SNRF (3,4). Cependant ces résultats restent à confirmer à plus large échelle (3,4).

SNCS avec rechutes espacées :

Selon les KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) il est recommandé d'utiliser la PDN à la dose de 60 mg/m²/j or 2 mg/kg/j (maximum of 60 mg/j) jusqu'à rémission (03 jours sans PU). Puis PDN à 40 mg/m²/2j ou 1.5 mg/kg/2j (maximum 40 mg/j) pendant au moins 4 semaines (5).

SNRF et SNCD :

Selon les KDIGO il est recommandé d'utiliser la PDN à dose pleine quotidienne jusqu'à rémission avec PU négative 03 jours de suite, suivie par une corticothérapie alternée pendant au moins 03 mois (5) La PDN doit être maintenue à la dose alternée minimale permettant le maintien de la rémission sans effets indésirables majeurs (5)

3) Les traitements d'épargne cortisonique (Tableau III) :

En cas de cortico-dépendance et chez les réchuteurs fréquents, l'apparition d'effets indésirables en rapport avec la corticothérapie (ralentissement de la vitesse de croissance, HTA, déminéralisation osseuse, vergetures, cataracte ...) impose le recours à des molécules alternatives dans un but d'épargne cortisonique. Plusieurs molécules sont disponibles à cet effet.

Tableau 3 : Agents d'épargne cortisonique dans les syndromes néphrotiques corticodépendants (SNCD) et à rechutes fréquentes de l'enfant (SNRF) (1)

Levamisole	Réduit le risque de rechute par rapport au placebo et à l'absence de traitement. Mais non dispo dans plusieurs pays et une hétérogénéité considérable dans les métanalyses
Cyclophosphamide	Plus efficace dans les SNRF que les SNCD, mais il existe un chevauchement entre les 2 entités
Ciclosporine	Efficace dans les SNRF et SNCD, mais risque de rebond à la diminution ou l'arrêt du traitement (ciclodépendance)
Tacrolimus	Plusieurs séries suggèrent l'efficacité du tacrolimus dans les SNCD et SNRF. Mais pas d'essais randomisés contrôlés
Mycophenolate mofetil	Moins efficace que la ciclosporine, mais possède une bonne tolérance
Rituximab	Rituximab associé à des faibles doses de corticoïdes et d'anticalcineurines n'est pas inférieur aux doses standard de ses agents dans le maintien d'une rémission à court terme chez les enfants qui dépendent de ses molécules et permet leur arrêt. Efficace pour les SNCD et SNRF compliqués, mais rechute 19 mois après l'injection. Pas d'infériorité aux corticoïdes dans le maintien de la rémission des SNCS

Les agents alkylants : le Cyclophosphamide (Endoxan®) :

Le cyclophosphamide est la molécule d'épargne cortisonique la plus utilisée, plusieurs essais randomisés et contrôlés ont montré son efficacité dans le SNCD et SNRF (3). Une métaanalyse avait montré que le taux de rémission dans les SNRF était de 72% après 2 ans et de 36% après 5 ans, alors qu'il était de 40 % et 24% respectivement pour les SNCD (6). Il serait donc plus efficace dans les SNRF par rapport aux SNCD (3). Cette molécule présente, cependant des effets indésirables majeurs en particulier la gonadotoxicité et les effets hématologiques qui en limitent de plus en plus l'indication (3,4). La dose recommandée est de 2-2.5 mg/kg pendant 8 à 12 semaines, avec une dose journalière de 100 mg (3-5).

Les anticalcineurine : Cyclosporine A (CsA)/Tacrolimus (TAC) :

La CsA est efficace aussi bien dans le SNCD que le SNRF. Les taux sanguins résiduels doivent être monitorés avec une cible entre 80 à 100 ng/ml. La durée du traitement n'est pas bien définie, étant donné le risque de rechute à l'arrêt du traitement (ciclo-dépendance). Le TAC peut être utilisé dans les mêmes indications, surtout en cas d'effets indésirables cosmétiques de la CsA (hirsutisme, hypertrophie gingivale), avec une néphrotoxicité moindre. La dose de TAC est de 0.05 à 0.2 mg/kg/j avec des taux résiduels entre 5 et 8 ng/ml (3-5)

Le Mycophénolate Mofetil (MMF) :

Le MMF est utilisé en guise d'agent d'épargne cortisonique dans les SNRF et les SNCD et elle est préférée en raison de ses effets indésirables mineurs et l'absence de néphrotoxicité (3). Cependant les études concernant les MMF sont peu nombreuses. Une étude randomisée contrôlée multicentrique comparant le MMF à la CsA chez 60 patients avait montré un taux de rechutes par patient et par an plus important dans le groupe MMF (7). Une étude française sur 23 enfant avait montré que le MMF permettait de réduire le nombre de rechutes ainsi que les doses de corticoïdes, et suggère son utilisation de première intention avant le cyclophosphamide et le CsA (8). Le maintien d'une pharmacocinétique avec une aire sous la courbe de 45mg.h/l est susceptible de diminuer le taux de rechutes (3)

Le Levamisole :

Il s'agit d'un agent antihelminthique qui possède des propriétés immunomodulatrices avec peu d'effets indésirables. Cette molécule diminue le risque de rechutes par rapport au placebo, il existe cependant une grande hétérogénéité dans les études la concernant, en plus elle n'est pas disponible dans plusieurs pays, et particulier les pays en voie de développement (3,4)

Les KDIGO guidelines recommandent une dose de 2.5 mg/kg/2j pendant au moins 12 mois, vu le risque de rechute à l'arrêt du traitement (5).

Le Rituximab :

Le Rituximab, anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, est efficace et permet la réduction ou l'arrêt des corticoïdes et des autres agents d'épargne cortisonique dans le SN de l'enfant (3,5). Une étude multicentrique randomisée en double aveugle sur 48 h ayant un SNCD ou un SNRF comparant le Rituximab à un placebo avait montré une diminution significative du nombre de rechutes avec une diminution de la dose quotidienne de corticoïdes (9). Pour les auteurs de cette étude, la toxicité limitée du Rituximab et son effet potentiel de maintien de rémission en évitant les corticoïdes et les anticalcineurines, encouragent son utilisation comme agent d'épargne cortisonique dans le SNCD de l'enfant (9). Cependant, malgré le bénéfice de cette molécule, le nombre de doses et les effets à long terme restent encore à déterminer (3).

II) Prise en charge du SNCR

1) Traitements non-immunosuppresseurs

Il est recommandé d'initier un traitement par IEC/ARA2 dès le diagnostic du SNCR, avec pour objectif la dose maximale approuvée et tolérée. Ces médicaments doivent être utilisés avec précaution en

cas d'insuffisance rénale chronique, et ils ne doivent pas être initiés ou doivent être arrêtés en cas d'IRA, d'hypovolémie, d'hyperkaliémie ou de diarrhées et vomissements (1). Ces recommandations sont basées sur le fait que les inhibiteurs du système rénine angiotensine possèdent un effet anti-pro-téinurique, qui est dose dépendant. De plus des rémissions complètes ont été observées chez des enfants présentant un SNCR suite à la mise sous IEC/ARAI sans autre thérapie autre que la PDN (1).

2) Traitements immunosuppresseurs de première ligne :

a) Les anticalcineurines :

Cyclosporine A (CsA)/Tacrolimus (TAC) :

Les immunosuppresseurs de choix dans le SNCR de l'enfant sont constitués par les anticalcineurines, qui sont recommandés de première intention dès le diagnostic (1,10).

Ces médicaments doivent être évités ou retardés en cas de DFG (débit de filtration glomérulaire) <30 ml/min/1.73m², d'IRA et /ou d'HTA mal contrôlée (1). En cas de syndrome néphrotique d'origine monogénique, il est recommandé d'arrêter toute thérapie immunosuppressive ainsi que la corticothérapie (1). Les études comparant la CsA et le TAC n'avaient pas montré de différence entre les deux molécules (11,12). En raison de ses effets indésirables moins importants, ainsi qu'un risque moindre de rechutes le TAC est préféré à la CsA (10).

Posologie :

Les posologies initiales recommandées sont de 3 – 5 mg /kg/j (Max : 250 mg/j) en deux prises journalières pour la CsA et de 0.1 à 0.2 mg/kg/j (Max : 5 mg/j au début) en deux prises journalières pour le TAC (1,10). Les posologies seront monitorées par le dosage des taux résiduels dont la cible est entre 80 et 120 ng/ml et entre 4 et 8 ng/ml pour la CsA et le TAC respectivement (1,10).

Durée du traitement :

Une période d'au moins 6 mois doit être préconisée afin de juger de l'efficacité des anticalcineurines :

En l'absence de rémission partielle au bout de 6 mois le traitement doit être arrêté

En cas de rémission complète la posologie doit réduite à la dose minimale efficace, débuter la dégression après 12 à 24 mois de traitement afin de réduire le risque de néphrotoxicité. On peut associer le MMF afin de maintenir la rémission tout en diminuant le risque de néphrotoxicité

En cas de rechutes à la dégression des anticalcineurines, reprendre une corticothérapie pleine dose pendant 4 semaines en association aux anticalcineurines ou associer le

En cas de rémission partielle, maintenir la même dose pendant 12 mois au moins (1).

Protocole de dégression des corticoïdes :

Après initiation des anticalcineurines, la corticothérapie doit être dégressée selon le protocole suivant :

- PDN à la dose de 40 mg/m²/2j pendant 4 semaines
- Puis 30 mg/m²/2j pendant 4 semaines
- Puis 20mg/m²/2j pendant 4 semaines
- Puis 10 mg/m²/2j pendant 8 semaines
- Puis arrêt (1)

b) Approche de 2ème ligne :

L'utilisation du Rituximab peut être envisagée en cas d'absence de réponse partielle ou complète aux anticalcineurines (chez les patients qui n'ont pas une forme génétique syndromique de SN). Le Rituximab peut être donné à la dose de 375mg/m² par injection par semaine. Généralement 2 doses sont nécessaires pour obtenir un taux de CD19 <1% (1,3). Des études observationnelles ont, en effet, montré près de 30% de rémission complètes sous Rituximab en cas de SN multirésistant (1).

En cas de résistance au ou d'intolérance du Rituximab, on peut recourir à l'ofatumumab (anti CD20), aux échanges plasmatiques, à l'immunoabsorption ou encore à l'aphérese des lipides, dont l'efficacité a été observée dans certaines séries de cas. (1).



Figure 1 : Algorithme de prise en charge du Syndrome néphrotique de l'enfant (1) : Les patients sont caractérisés en fonction de la réponse après une période de 4 semaines de traitement par la prednisolone par voie orale (PDN). Les patients ne montrant pas de rémission entrent dans la période de confirmation au cours de laquelle la réponse à la PDN avec ou sans perfusions de méthylprednisolone est vérifiée. Les immunosuppresseurs sont indiqués en cas de SNCR non génétique. Un traitement immunosuppresseur par un anticalcineurine (CNI) peut être instauré. La dégression des corticoïdes doit être initiée après mise en route de l'immunosuppresseur. En cas de rémission partielle les anticalcineurines peuvent être maintenus. En

l'absence de rémission, de rechutes fréquentes ou d'effets indésirables il est suggéré de suivre le protocole de SNCR réfractaire multirésistant.

REFERENCES

- [1] on behalf of the International Pediatric Nephrology Association, Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. août 2020;35(8):1529-61.
- [2] Pasini A, Benetti E, Conti G, Ghio L, Lepore M, Massella L, et al. The Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic syndrome in children: Part I - Diagnosis and treatment of the first episode and the first relapse. *Ital J Pediatr* [Internet]. déc 2017 [cité 7 mars 2021];43(1). Disponible sur: <http://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-017-0356-x>
- [3] Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *The Lancet*. juill 2018;392(10141):61-74.
- [4] Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, Noone DG. Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management. *Paediatr Int Child Health*. 2 oct 2017;37(4):248-58.
- [5] KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. juin 2012;2(2).
- [6] Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JHH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 8 mars 2001;16(3):271-82.
- [7] Gellermann J, Weber L, Pape L, Tönshoff B, Hoyer P, Querfeld U, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2013/06/27 éd. oct 2013;24(10):1689-97.
- [8] Baudouin V, Alberti C, Lapeyraque A-L, Bensman A, André J-L, Broux F, et al. Mycophenolate mofetil for steroid-dependent nephrotic syndrome: a phase II Bayesian trial. *Pediatr Nephrol*. mars 2012;27(3):389-96.
- [9] Ravani P, Rossi R, Bonanni A, Quinn RR, Sica F, Bodria M, et al. Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2015/01/15 éd. sept 2015;26(9):2259-66.
- [10] Tullus K, Webb H, Bagga A. Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health*. déc 2018;2(12):880-90.
- [11] Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A. Efficacy and Safety of Tacrolimus Versus Cyclosporine in Children With Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*. mai 2009;53(5):760-9.
- [12] Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Kidney and Transplant Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 21 nov 2019 [cité 7 mars 2021]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003594.pub6>

Bronchiolite du prématuré : Une étude de 52 cas

Bronchiolitis in preterm children: A study of 52 cases

Safi. F ^(1,2), Kamoun . D ^(1,2), Moalla. I ^(1,2), Ben Ahmed. A ^(1,3), Ayanleh.O ^(1,2),
Hsairi. M ^(1,2), Gargouri. L ^(1,2), Ben Ameer. S ^(1,4), Mahfoudh. A ^(1,2)

⁽¹⁾ Université de Sfax, Faculté de médecine de Sfax, Sfax, Tunisie

⁽²⁾ Hopital Hédi Chaker, Service de pédiatrie urgences et réanimation pédiatriques, Sfax, Tunisie

⁽³⁾ Hopital Hédi Chaker, service de néonatalogie, Sfax. Tunisie

⁽⁴⁾ Hopital Hédi Chaker, Service de pédiatrie générale, Sfax. Tunisie

RESUMÉ

La bronchiolite aiguë (BA) est fréquente chez le prématuré et est souvent grave. Dans ce but, nous avons mené ce travail pour étudier le profil épidémiologique de la BA du prématuré, ses particularités cliniques et paracliniques, les modalités de sa prise en charge ainsi que son profil évolutif. 52 cas ont été colligés. 28,8% étaient des grands prématurés. Le sexe ratio H/F était de 2,7. 61,53% ont présenté une DRNN, 11,53 % ont reçu du surfactant et 9,6% ont été ventilés à la naissance. 40% étaient âgés de moins de 3 mois et 28,8% des hypotrophes. La bronchiolite était grave dans 75% des cas. Le séjour en réanimation était nécessaire dans 25 cas d'emblée et secondairement dans 6 cas. Onze ont nécessité une ventilation assistée. Lors du suivi 13 patients ont été diagnostiqués asthmatiques. Quant à la mortalité, le décès est survenu dans 13,5% des cas.

Mots clés : Bronchiolite- Prématurité-Sévérité-Traitement-Pronostic

ABSTRACT

Bronchiolitis is common in premature infants and is often severe. We have carried out this work to study the epidemiological profile of bronchiolitis in premature infants, its clinical and paraclinical features, its management and its evolutionary profile. 52 cases of premature bronchiolitis have been collected. 28.8% were very premature babies. The sex ratio M / F was 2.7. 61.53% presented with neonatal respiratory distress, 11.53% received surfactant and 9.6% were ventilated. 40% were less than 3 months old and 28.8% hypotrophs. Bronchiolitis was severe in 75% of cases. A stay in a pediatric intensive care unit was necessary in 25 cases from the outset and 6 secondarily. 11 required assisted ventilation. During follow-up, 13 patients were diagnosed with asthma. Death occurred in 13.5% of cases.

Keywords : Bronchiolitis-Premature Infants-Severity-Treatment-Prognoses

INTRODUCTION

La bronchiolite aiguë (BA) est une affection virale qui représente un véritable problème de santé publique à travers le monde. Plusieurs études se sont intéressées aux facteurs de risque d'hospitalisation de la bronchiolite aiguë chez le prématuré ainsi qu'aux facteurs prédictifs de sévérité. Dans ce but, nous avons mené ce travail pour étudier les particularités épidémiologiques, cliniques et paracliniques de la BA prématuré et de discuter les modalités de la prise en charge thérapeutique .

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive colligeant tous les cas de bronchiolites aiguës survenues chez des anciens prématurés hospitalisés dans le service de Pédiatrie, Urgences et Réanimation pédiatriques (PUR) au CHU Hédi Chaker de Sfax, sur une période de 9 ans allant du 1er Janvier 2012 au 31 Décembre 2020.

Le diagnostic de bronchiolite aiguë a été retenu en se basant sur la définition de la Haute Autorité de Santé (HAS). La bronchiolite étant définie par un

Auteur correspondant :

Dr Dhouha Kammoun

Email: dhouhakammoun@gmail.com

premier épisode aigu de gêne respiratoire à toute période de l'année chez un nourrisson de moins de 12 mois ; la prématurité étant définie par un âge gestationnel inférieur à 37SA.

Nous avons exclu les nourrissons prématurés hospitalisés pour bronchiolite aiguë dans notre service et transférés rapidement dans un autre centre de soin pour une prise en charge spécifique.

L'analyse des données a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS statistique version 2020. Les variables quantitatives ont été représentées sous forme de moyenne alors que les variables qualitatives ont été exprimées en termes de fréquence.

Nous avons étudié les corrélations en utilisant le test de Khi2. La différence a été considérée statistiquement significative quand p est $< 0,05$.

RESULTATS

Le nombre total d'hospitalisation pour BA durant la période d'étude était de 2787 cas avec un pic à 476 cas en 2019. Une nette baisse de taux d'hospitalisation a été observée pendant la pandémie de COVID-19 soit 320 cas en 2020. Nous avons colligé 52 cas de bronchiolite aiguë du prématuré : il s'agissait de très grands prématurés dans 15,4% et de grands prématurés dans 28,8 %. Le sexe ratio H/F était de 2,7. L'âge corrigé moyen des enfants était de 39,9 jours (extrêmes entre 1 et 225j).

A l'anamnèse, neuf avaient la notion d'atopie familiale. La notion de tabagisme passif était notée chez 12 nourrissons. Onze enfants étaient gardés en crèche (21,2%). L'étude des antécédents néonataux a montré les résultats résumés dans le tableau n° 1.

Tableau 1 : Etude des caractéristiques néonatales

Caractéristiques de la population	Nombre de cas (n=52)	Pourcentage
Hypotrophie à la naissance	15	28,8
Détresse respiratoire néonatale	32	61,53
Ventilation mécanique	5	9,6
Maladie des membranes hyalines avec surfactant	6	11,53
Dysplasie broncho-pulmonaire	5	9,6
Cardiopathie congénitale	4	7,7
Maladie neurologique	1	1,9

Sur le plan clinique, la dyspnée était le motif de consultation le plus fréquent, le plus souvent à type de polypnée (92,3%). Dix nourrissons (19,2%) ont présenté une cyanose. Le refus ou les difficultés alimentaires étaient le signe digestif le plus fréquemment retrouvé (38,5% des cas) alors que les vomissements étaient présents chez 5 patients (9,6%). Les signes neurologiques étaient retrouvés chez 8 nourrissons soit 15,4% des cas : pleurs incessants (3 cas), agitation (1 cas), apathie (3 cas), malaise (1 cas). L'examen physique a montré une SaO₂ $< 90\%$ dans 25% des cas et une SaO₂ entre 90-92% dans 30,8% des cas. Une polypnée supérieure à 60 cycles/min a été objectivée chez 10 patients soit 19,2% des cas. Elle était supérieure à 80 cycles/min chez un seul patient (1,9%). Quarante patients (92,3%) ont présenté des signes de lutte dont la majorité avaient un tirage intercostal (88,4%) et un tirage sus-costal

(84,6%) tandis que 17,3% avaient un battement des ailes du nez et 9,6% un balancement thoraco-abdominal. La bronchiolite a été jugée sévère dans 39 cas (75%) en se référant au score de HAS. Les signes de gravités sont résumés dans le tableau n° II.

Tableau 2 : Répartition des patients selon les signes de gravité.

Cyanose	10	19,6%
Apnée	14	27,5%
Pause respiratoire	19	36,5%
Irrégularité du rythme respiratoire	6	11,5%
Troubles hémodynamiques	2	3,8%
Troubles de la conscience	1	1,9%

L'étude de corrélation entre la sévérité et certains facteurs de risque (âge, sexe, terme, niveau socio-économique, antécédents de DRNN, antécédents de ventilation mécanique, antécédents de corticothérapie anténatale, tabagisme passif, séjours en crèche) n'a pas montré une différence statistiquement significative. Une étude comparative des prématurés de moins de 32SA et de plus de 32 SA concernant la sévérité de la BA n'a pas trouvé de corrélation avec la sévérité de la BA.

Un syndrome inflammatoire biologique a été retrouvé dans 23 cas (44,2%). La radiographie thoracique a objectivé un foyer pulmonaire dans 8 cas (15,4%).

Concernant la prise en charge, 27 patients étaient admis en unité d'hospitalisation de pédiatrie, tandis que 25 patients étaient d'emblée hospitalisés en unité de réanimation pédiatrique ce qui représente 48,1% des cas.

Le recours à l'oxygénothérapie a été nécessaire chez 40 patients (76,9%). La durée moyenne d'oxygénothérapie était de 6,85 jours (1j à 39j). Les modalités d'oxygénothérapie sont explicités dans la figure n°1.

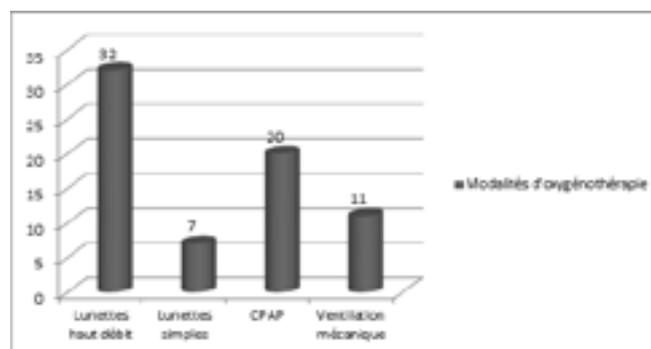


Figure 1 : Répartition des patients selon les modalités d'oxygénothérapies

La ventilation en pression positive continue (CPAP) a été utilisée chez 20 patients. Le mode biphasique (BIPAP) a été utilisé chez 15 nourrissons (75%). Le recours à la CPAP était corrélé à la BA dans sa forme apnéisante ($p=0,011$). Onze patients (28,2%) ont nécessité le recours à la ventilation assistée surtout en mode VACI (ventilation assistée contrôlée intermittente). Parmi ces 11 patients, 2 ont nécessité une intubation en urgence et 9 patients étaient intubés ventilés après aggravation de leur état respiratoire. La durée de cette ventilation mécanique était en moyenne de 5,73 jours (1j-25j). Le recours à la ventilation mécanique n'était pas corrélé à la BA dans sa forme apnéisante ($p=0,7$).

Une antibiothérapie a été prescrite dans 77% des cas. La molécule la plus utilisée était la Cefotaxime (30 cas.). Les macrolides étaient prescrits dans 7 cas, en monothérapie dans un cas et en association avec d'autres antibiotiques dans 6 cas. L'étude des corrélations entre la prescription d'antibiotiques, le syndrome inflammatoire biologique et la présence de foyer radiologique a montré une corrélation entre l'hyperleucocytose et l'API (voir tableau n° III).

Tableau 3 : L'étude des corrélations entre la prescription d'antibiotiques, le syndrome inflammatoire biologique et la présence de foyer radiologique

		ATB			P
		Oui	Non	Total	
CRP positive	Oui	8	0	8	0,092
	Non	32	12	44	
Hyperleucocytose	Oui	20		21	0,01
	Non	20	11	31	
Foyer radiologique	Oui	8	0	8	0,092
	Non	32	12	44	

La corticothérapie a été prescrite dans 37 cas (71,2%). Il s'agissait du méthyl prednisolone dans 30 cas (81%). L'hémisuccinate d'hydrocortisone a été utilisée dans les autres cas.

Sur le plan évolutif, le décès est survenu dans 7 cas. Ces derniers étaient hospitalisés en réanimation pour BA sévère compliquée de syndrome de détresse respiratoire aigu. L'étude analytique a montré une corrélation entre le décès et la sévérité de la bronchiolite avec $p=0,015$. Au cours du suivi, le diagnostic d'asthme du nourrisson a été retenu chez 13 enfants (25%). L'étude de corrélation entre l'évolution vers l'asthme et la ventilation mécanique au cours de la BA n'a pas montré une différence statistiquement significative ($p=0,17$) ainsi que pour les antécédents périnataux (terme, ventilation mécanique, surfactant, corticothérapie anténatale).

DISCUSSION

La fréquence de la BA chez les prématurés est élevée (1) et représente le premier motif d'hospitalisation dans leur première année de vie (2).

Le terme à la naissance a été décrit comme facteur de risque de survenue de BA. Selon une étude au sujet de la bronchiolite, comparant un groupe de prématurés tardifs nés à plus de 32 SA à un autre groupe de grands prématurés nés avant 32 SA, la bronchiolite était plus fréquente chez les prématurés tardifs que les grands prématurés (31% versus 19%, $p=0,05$) cependant le taux d'hospitalisation était plus important chez les grands prématurés (86% versus 60%, $p=0,06$) (3). Selon une étude Italienne (2), le taux d'hospitalisation était plus important dans le groupe entre 33 et 34 SA que ceux nés entre 35 et 37 SA et de plus de 37 SA. Dans notre travail, 15,4% étaient de très grands prématurés et 28,8% de grands prématurés soit un total de 44,2%.

Plusieurs autres facteurs de risque ont été rapportés dans la littérature comme étant associés à l'hospitalisation pour BA chez les prématurés, dont le sexe. La majorité des études ont confirmé que le sexe masculin chez l'enfant était plus fréquemment associé aux pathologies respiratoires et plus particulièrement à la BA. Ceci étant vrai aussi chez les prématurés (4,5).

Outre le sexe masculin, Lanari et al (2) à travers une étude multivariée a retenu comme facteurs de risque d'hospitalisation pour BA chez le prématuré un traitement prénatal par corticothérapie, une exposition prénatale au tabagisme maternel, la grossesse unique, une détresse respiratoire en période néonatale, l'usage de surfactant, l'absence d'allaitement maternel, la présence d'une fratrie âgée de moins de 10 ans, des conditions socio-économiques défavorables avec promiscuité, des ménages insalubres ainsi que l'exposition précoce au VRS. La pollution semble aussi être un facteur favorisant la bronchiolite du prématuré plus que les nourrissons à terme (6).

Concernant notre étude, le niveau socio-économique était bas dans 46,15% des cas. Une détresse respiratoire néonatale a été observée dans 61,53% des cas, 11,53 % ont reçu du surfactant pour une MMH et 9,6% ont été ventilés.

Sur le plan clinique, la bronchiolite du prématuré est souvent sévère. A l'admission, la détresse respiratoire est plus grave, avec une prépondérance de la léthargie et des vomissements de façon significative (7). Les explications avancées quant à la sévérité de la bronchiolite sont des voies aériennes plus étroites chez les prématurés, un état immunitaire plus précaire et un risque plus important de coïnfection bactérienne, cette coïnfection étant en relation étroite avec un score clinique plus sévère (8).

L'évaluation de la sévérité de la bronchiolite est guidée par des scores, établis et validés tels que le score de Wang et Wang modifié, le score de Wood

et Wood modifié, plus récemment le score avancé par la HAS en 2019 (9) et dernièrement le score élaboré par la société tunisienne de pédiatrie (STP) ou HAS modifié (10). Cependant, il n'existe pas de score propre aux prématurés tenant compte de la spécificité de ces derniers.

Concernant notre travail, la BA a été jugée sévère dans 39 patients soit un taux de 75%.

Plusieurs facteurs prédictifs de sévérité de la BA chez le prématuré ont été rapportés. Le degré de prématurité constitue l'un facteur très déterminant. En effet, les enfants prématurés précoces admis pour BA présentaient plus d'hypoxie ($P = 0,08$), un séjour hospitalier plus long ($P = 0,05$), plus d'infiltrats sur la radiographie pulmonaire ($P = 0,02$) et plus de traitements antibiotiques ($P = 0,02$) que les enfants prématurés modérés (11). Un autre facteur de sévérité est l'âge à l'admission puisqu'il a été rapporté dans la littérature que les formes les plus sévères ont été décrites de façon plus fréquente chez les très jeunes nourrissons âgés de 2 à 3 mois, une tranche d'âge qui correspond au nadir de la protection par les immunoglobulines maternelles par passage transplacentaire durant le dernier trimestre de gestation (12); plus le terme est petit, plus ce passage est réduit (13). Il a été démontré que la bronchiolite à cet âge est souvent associée à une hospitalisation en unité de soins intensifs (14). L'âge moyen des enfants de notre série était de 39,9 jours (extrêmes entre 1 et 225j). Un âge de moins de 3 mois a été trouvé chez 40% dont 78,8% étaient âgés entre 1 mois et 3 mois.

Le faible poids semble être aussi bien un facteur de risque de survenue que de sévérité de BA chez le prématuré (15) et plus particulièrement dans les formes apnéisantes (16). Dans notre étude, 28,8% de nos prématurés étaient de faible poids.

La présence de comorbidité telle qu'une dysplasie broncho-pulmonaire ou une cardiopathie sous-jacente a été rapportée comme facteur associé à des formes plus sévères de BA d'autant plus qu'il s'agit de prématuré. L'étude de comorbidité dans notre série a montré que 9,6% avaient une dysplasie broncho-pulmonaire, 7,7% avaient une cardiopathie congénitale et 1,9% étaient suivis pour syndrome de West.

Le VRS, plus fréquent chez le prématuré, est associé à une morbidité et une mortalité significatives dans la bronchiolite des prématurés nés à moins de 35SA (12). L'enquête virologique n'a pas été réalisée pour nos patients.

Malgré le taux élevé des hospitalisations des BA du prématuré, une prise en charge qui tient compte des spécificités de cette catégorie de patient n'est pas encore établie (9).

La prise en charge des BA du prématuré varie selon la sévérité de l'épisode, la présence de critères de vulnérabilités et aussi d'un centre hospitalier à un autre selon les habitudes du service.

Outre les mesures générales, il a été démontré que le recours à l'oxygénothérapie est plus fréquent

dans la BA du prématuré. Concernant l'apport de la lunette haut débit, l'air humidifié et réchauffé, permet non seulement l'administration d'un haut débit, mais aussi favorise la clairance des sécrétions et réduit la bronchoconstriction d'origine inflammatoire ainsi que le travail respiratoire.

Pour la CPAP, c'est un procédé qui s'est imposé comme support ventilatoire de première intention depuis une dizaine d'année dans la prise en charge des BA sévères. Une récente méta analyse publiée en 2019 a trouvé que le niveau de preuve était faible pour pouvoir confirmer que la CPAP diminue le travail respiratoire et que d'autres études doivent être menées (17). En cas d'échec de cette technique, certaines équipes utilisent la BIPAP (18).

Quant à la ventilation mécanique, elle est indiquée devant des signes de gravité immédiate ou d'échec des procédés sus-décrits. Il a été démontré que la prématurité était associée au recours à la ventilation mécanique dans la BA en comparaison avec les nourrissons nés à terme (19).

Dans notre étude, la durée moyenne d'hospitalisation était de 7,35 jours. Le recours à l'oxygénothérapie était nécessaire chez 40 patients (76,9%). La durée moyenne d'oxygénothérapie était de 6,85 jours. 59,6% (31 cas) ont eu recours à la réanimation, 25 cas d'emblée et 6 secondairement. En unité de réanimation pédiatrique, la ventilation en pression positive continue a été utilisée chez 20 patients le plus souvent en mode biphasique (15 nourrissons). Onze patients ont nécessité la ventilation assistée. Parmi ces 11 patients, 2 ont nécessité une intubation en urgence et 9 patients étaient intubés ventilés après aggravation de leur état respiratoire. La durée de cette ventilation mécanique était en moyenne de 5,73 jours (1-25j).

Concernant l'antibiothérapie les indications sont plus larges chez le nouveau-né prématuré. Au cours des BA ventilées, l'antibiothérapie est fréquemment prescrite vu le jeune âge, la gravité de la symptomatologie respiratoire et le risque élevé de surinfection chez ces malades (20). Dans notre série, l'usage d'antibiotique était fréquent (77%). Pour la corticothérapie dans la BA, elle n'est pas indiquée selon la plupart des recommandations; cependant, elle reste toujours discutée chez les prématurés. En effet, les guidelines ont toujours mis à l'écart les patients ayant une pathologie pulmonaire chronique; et si l'on considère que le poumon d'un prématuré est pathologique, la prescription de corticothérapie devient controversée (21). De façon analogique à la corticothérapie, l'aérosolothérapie dans la BA reste discutée puisque la majorité des études qui ont confirmé l'absence d'indication ou de valeur ajoutée de la nébulisation dans la BA ont exclu les patients atteints de pathologie pulmonaire chronique (21).

La prévention de la BA du prématuré est essentielle et repose sur des mesures générales dans la famille et dans les structures de soins ambulatoires et hospitalières. Cette prévention se base sur un diagnos-

tic rapide, le lavage des mains, le port des gants, de masque et de lunettes, une éviction du personnel malade avec une décontamination des objets et des surfaces. Elle repose aussi sur l'éducation et l'information des parents. Le tabagisme passif doit être proscrit et l'allaitement maternel encouragé. Dans notre étude, nous avons remarqué l'effet bénéfique du port de masque puisque que le nombre d'hospitalisation a été baissé considérablement pendant la période du COVID-19.

D'autres moyens de prévention existent tels que le Palivizumab (SYNAGIS®), qui est un anticorps monoclonal humanisé ciblant spécifiquement l'une des protéines du VRS (22).

Concernant le devenir respiratoire, selon l'étude SAPERM (1), parmi 365 enfants (47,7%) qui ont développé une bronchiolite durant la première année, 144 soit 18,8% de l'ensemble des cas étudiés ont présenté un wheezing récurrent (1). De même, la prévalence d'asthme chez les prématurés est plus importante que chez les nourrissons nés à terme (23). Les facteurs de risque de survenue d'asthme chez cette population, sont en plus de la prématurité, une atopie paternelle, une fratrie âgée, une dermatite atopique et un traitement antibiotique avant l'âge de 3 ans. Le diagnostic d'asthme du nourrisson a été porté dans 13 des 52 cas (25%) au cours du suivi.

La mortalité dans la BA du prématuré est étroitement liée aux facteurs de risque de sévérité. Dans notre série Le décès est survenu dans 7 cas ce qui représente 13,5% des cas. L'étude analytique a montré une corrélation entre le décès et la sévérité de la bronchiolite avec $p=0,015$.

CONCLUSION :

La bronchiolite est une pathologie fréquente chez le nourrisson. Cette entité étant plus fréquente et plus sévère chez les prématurés et d'autant plus que la prématurité est grande. La prise en charge est plus lourde avec un recours à l'hospitalisation plus fréquent, le recours à l'oxygénothérapie, le besoin d'hospitalisation en unité de soins intensif et la nécessité de ventilation mécanique. Le coût est aussi considérable en conséquence. Certes le rôle du Palivizumab est important et a été prouvé par une multitude d'études, les conseils hygiéniques restent primordiaux dans la prévention de la BA du prématuré.

REFERENCES

- [1] Pérez-Yarza EG, Moreno-Galdó A, Ramilo O, Rubí T, Escribano A, Torres A, et al. Risk factors for bronchiolitis, recurrent wheezing, and related hospitalization in preterm infants during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. déc 2015;26(8):797-804.
- [2] Lanari M, Prinelli F, Adorni F, Di Santo S, Vandini S, Silvestri M, et al. Risk factors for bronchiolitis hospitalization during the first year of life in a multicenter Italian birth cohort. *Ital J Pediatr*. 26 mai 2015;41:40.
- [3] Martinod MSH. Bronchiolites du prématuré tardif et du grand prématuré : incidence, facteurs de risque. 22 mars 2019;43.
- [4] Lpitzin. Sex and the lung: Observations, hypotheses, and future directions. *Pediatric Pulmonology*. déc 2015;50(12).
- [5] Seck N, Basse I, Keita Y, Boiro D, Thiam L, Ndongo A, et al. La bronchiolite aiguë du nourrisson en milieu tropical. *J Pédiatrie Puériculture*. 1 sept 2018;31.
- [6] Girguis MS, Strickland MJ, Hu X, Liu Y, Chang HH, Kloog I, et al. Exposure to acute air pollution and risk of bronchiolitis and otitis media for preterm and term infants. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. juin 2018;28(4):348-57.
- [7] El Basha N, Marzouk H, Sherif M, El Kholy A. Prematurity is a significant predictor of worse outcomes in viral bronchiolitis: A comparative study in infancy. *J Egypt Public Health Assoc*. 1 sept 2017;92(3):188-94.
- [8] Ricart S, Marcos MA, Sarda M, Anton A, Muñoz-Almagro C, Pumarola T, et al. Clinical risk factors are more relevant than respiratory viruses in predicting bronchiolitis severity. *Pediatr Pulmonol*. mai 2013;48(5):456-63.
- [9] Haute Autorité de Santé. Recommandation de bonne pratique: Prise en charge du premier épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois. 2019.
- [10] Société Tunisienne de pédiatrie. Recommandations de bonne pratique devant un 1er épisode de bronchiolite aiguë. 2020.
- [11] García-García ML, González-Carrasco E, Quevedo S, Muñoz C, Sánchez-Escudero V, Pozo F, et al. Clinical and Virological Characteristics of Early and Moderate Preterm Infants Readmitted With Viral Respiratory Infections. *Pediatr Infect Dis J*. juill 2015;34(7):693-9.
- [12] Da Dalt L. Treatment of bronchiolitis: state of the art. *Early Hum Dev*. 1 juin 2013;89:S31-6.
- [13] Collins A, Weitkamp J-H, Wynn JL. Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. juill 2018;103(4):F391-4.
- [14] Damore D, Mansbach JM, Clark S, Ramundo M, Camargo CA. Prospective multicenter bronchiolitis study: predicting intensive care unit admissions. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. oct 2008;15(10):887-94.
- [15] Pezzotti P, Mantovani J, Benincori N, Mucchino E, Di Lallo D. Incidence and risk factors of hospitalization for bronchiolitis in preterm children: a retrospective longitudinal study in Italy. *BMC Pediatr*. 10 sept 2009;9:56.

- [16] Schroeder AR, Mansbach JM, Stevenson M, Macias CG, Fisher ES, Barcega B, et al. Apnea in children hospitalized with bronchiolitis. *Pediatrics*. nov 2013;132(5):e1194-1201.
- [17] Jat KR, Mathew JL. Continuous positive airway pressure (CPAP) for acute bronchiolitis in children. janv 2019 ; Disponible sur: /CD010473/ARI_continuous-positive-airway-pressure-cpap-acute-bronchiolitis-children
- [18] Pouyau R, Massenavette B, Javouhey E. Actualités sur la prise en charge ventilatoire des bronchiolites graves du nourrisson. *Arch Pédiatrie*. mai 2013;20(5, Supplement 1):H171-2.
- [19] Howidi M, Rajah J, Abushrar Z, Parsons H. The severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis in young infants in the United Arab Emirates. *J Trop Pediatr*. févr 2007;53(1):22-6.
- [20] Wieggers HMG, van Nijen L, van Woensel JBM, Bem RA, de Jong MD, Calis JCJ. Bacterial co-infection of the respiratory tract in ventilated children with bronchiolitis; a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 6 nov 2019;19(1):938.
- [21] Alverson B, McCulloh RJ, Dawson-Hahn E, Smitherman SE, Koehn KL. The clinical management of preterm infants with bronchiolitis. *Hosp Pediatr*. juill 2013;3(3):244-50.
- [22] American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. août 2014;134(2):e620-638.
- [23] Morata-Alba J, Romero-Rubio MT, Castillo-Corullón S, Escribano-Montaner A. Respiratory morbidity, atopy and asthma at school age in preterm infants aged 32-35 weeks. *Eur J Pediatr*. juill 2019;178(7):973-82.

La Tuberculose multi-focale chez l'enfant : aspects cliniques et évolutifs

Khalsi. F, Kbaier. S, Trabelsi. I, Ben Romdhane. M, Brini. I, Belhadj. I, Hamouda. S, Bousetta. K

Université Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie.
Service de Médecine Infantile B Hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis.

RESUMÉ

Introduction : La Tuberculose multi-focale est rarement décrite chez l'enfant, mais constitue une pathologie grave. Elle survient particulièrement chez les sujets immunodéprimés. L'objectif de ce travail était d'étudier les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la tuberculose multi focale de l'enfant ainsi que les circonstances de diagnostic, les difficultés thérapeutiques rencontrées et la surveillance de l'évolution de cette maladie.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective incluant tous patients hospitalisés pour tuberculose multi-focale définie par l'atteinte d'au moins 2 sites extra-pulmonaires, colligées au service de Médecine Infantile B de l'Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis. Le diagnostic de la Tuberculose a été retenu sur une preuve bactériologique et/ou histologique ou sur des critères de forte présomption clinico-radiologique.

Résultats : Trois garçons et 5 filles ont été colligés. L'âge moyen était de 9,2 ans (2mois-14ans), tous les patients étaient vaccinés par le BCG. Un contage tuberculeux était présent dans 25% des cas. L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine était positive dans 3 cas. Le diagnostic est retenu sur une preuve histologique dans 2 cas, bactériologique dans 4 cas ou sur un faisceau d'arguments cliniques et/ou radiologiques dans 2 des cas. Il s'agissait d'une triple localisation ou plus dans 5 cas. L'atteinte cérébro-méningée est notée dans 3 cas, ganglionnaire dans 3 cas, médiastino-pulmonaire dans 2 cas, pleurale et péricardique dans 2 cas, abdominale dans 7 cas et osseuse dans 1 cas. L'évolution était favorable sous traitement antituberculeux prolongé jusqu'à 12 mois chez 7 patients. Un décès a été déploré par engagement cérébral du à une atteinte neuro-méningée chez une patiente.

Conclusion : La Tuberculose multi-focale est grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elle nécessite souvent un traitement prolongé.

Mots clés : Tuberculose, enfant, diagnostic, pronostic

INTRODUCTION

La Tuberculose infantile est caractérisée par des formes plus sévères particulièrement au cours de la petite enfance et chez l'enfant immunodéprimé. Elle se manifeste par des tableaux cliniques très variables et non spécifiques pouvant être à l'origine d'un retard diagnostique et thérapeutique d'autant plus que la confirmation diagnostique reste souvent difficile. La Tuberculose multi-focale de l'enfant est rare, elle survient habituellement chez des sujets immunodéprimés mais elle peut également toucher des sujets immunocompétents. Elle est définie par l'atteinte d'au moins deux sites extra pulmonaires associée ou non à une localisation pulmonaire. Son évolution est redoutable par ses complications et nécessite une prise en charge précoce et prolongée. Le retard au traitement spécifique s'avère être le facteur de risques de mortalité le plus important.

MATERIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant tous les patients diagnostiqués de Tuberculose multi-focale définie par l'atteinte d'au moins deux sites extra pulmonaires, colligées au service de médecine infantile B de l'hôpital d'enfants de Tunis. Le diagnostic de la Tuberculose (TBC) a été retenu sur une preuve bactériologique et/ou histologique ou sur des critères de forte présomption.

La recherche de bacille acido-alcool-résistant a été réalisée aux niveaux différents liquides biologiques, en fonction de la présentation clinique (crachats, liquide de tubage gastrique, liquide de fibroaspiration bronchique, liquide pleural, liquide céphalo rachidien et liquide de ponction ganglionnaire). L'examen cyto-bactériologique a comporté l'examen direct couplé à la culture dans tous les cas. La recherche de bacille de Koch par réaction d'amplification génomique par

Auteur correspondant :

DR. KHALSI FATMA

Adresse : Service de Pédiatrie B Hôpital d'enfants de Tunis, Tunisie.

Tél : +216 98 25 59 35 / **Email :** khalsif@gmail.com

la technique de polymérase chaîne réaction (PCR) a été réalisée chez 3 patients. Lorsque la preuve microbiologique n'a pas été obtenue, le diagnostic a été retenu sur un faisceau d'arguments incluant la notion de contagé, l'imagerie et un test de l'immunité anti-tuberculeuse. Pour chaque patient nous avons précisé l'origine géographique, l'existence d'un contagé tuberculeux, la couverture vaccinale par le bacille Calmette-Guérin (BCG), l'âge, le sexe, les manifestations révélatrices, le délai du diagnostic, la forme radio-clinique, ainsi que les modalités de prise en charge thérapeutique et les complications évolutives observées.

RESULTATS

Nous avons recensé huit patients (trois garçons et cinq filles) ayant une TBC multi-focale. L'âge moyen au moment de diagnostic était de 9,2 ans avec des extrêmes de 2 mois à 14 ans. Un seul enfant avait moins de cinq ans. Le sexe ratio M/F était de 0,6. Cinq patients étaient originaires du grand Tunis, deux patients du nord ouest et un patient du sud tunisien. Tous les patients ont été vaccinés par le BCG. Un contagé tuberculeux a été retrouvé chez deux cas. Le contagé était intra familial chez tous les patients. L'IDR à la tuberculine était positive dans 3 cas. Le délai moyen du diagnostic était de 44 jours avec des extrêmes allant de 3 à 120 jours. Les signes cliniques étaient non spécifiques et variables en fonction de la localisation. La fièvre prolongée avec altération de l'état général était le symptôme le plus fréquent (figure 1).

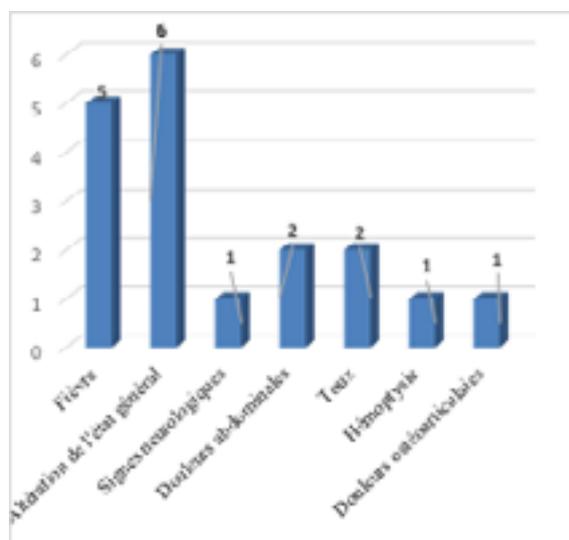


Figure 1 : Répartition des signes cliniques.

Pour la biologie, le syndrome inflammatoire biologique était absent chez trois patients. Une lymphopénie était presque constante. Elle a été objectivée chez six patients en oscillant entre 670 et 1800/mm³. La maladie était compliquée d'une anémie hémolytique auto-immune avec un test de coombs direct (TCD) positif de type IgG chez quatre patients, avec une hémoglobine qui variait entre 6 et 8,5 g/dl, d'un syndrome d'activation macrophagique chez un patient. Le bilan immunitaire a été effectué chez une patiente

revenue normale. La radiographie du thorax, a montré un élargissement médiastinal chez un patient (figure 2), une pleuro pneumopathie chez quatre patients (figure 3), une miliaire chez un autre (figure 4). Elle était normale chez deux malades. Le scanner thoracique, réalisé chez presque tous les patients, a révélé en plus des adénopathies médiastinales méconnues à la radiographie du thorax.



Figure 2 : Radiographie du thorax montrant des adénopathies médiastinales.



Figure 3 : Radiographie du thorax d'une patiente ayant une pleuro péricardite Tuberculeuse.



Figure 4 : Miliaire Tuberculeuse.

La fibroscopie bronchique a été réalisée chez une patiente était normale avec un examen direct négatif. Cependant, la PCR BK était positive dans le liquide de fibro aspiration bronchique. Cinq patients avaient une triple localisation ou plus. La localisation pulmonaire était présente chez six patients. Une pleuro-péricardite a été objectivée chez deux patients. La localisation neuro-méningée était notée chez trois malades, ganglionnaire chez trois patients, l'atteinte abdominale chez sept patients. Une uvéite tuberculeuse a été notée chez une patiente (Tableau 1).

Tableau 1 : Répartition selon la localisation.

Localisation	Effectifs (n)
Cérébro-méningée	3
Ganglionnaire	3
Pleuro- péricardite	2
Pulmonaire	6
Digestive	3
Médiastinale	2
Hépatique	3
Splénique	4
Rénale	3
Oculaire	1
Osseuse	1

Le diagnostic est retenu sur une preuve bactériologique chez quatre patients, une preuve histologique chez deux patients, ou sur un faisceau d'arguments-

cliniques, biologiques et radiologiques corrélés à une preuve thérapeutique chez deux patients.

Tous les patients ont été mis sous traitement anti tuberculeux selon le schéma conventionnel du programme national de lutte anti tuberculeuse. Aucun patient n'a présenté une allergie au traitement. Une rechute a été observée chez deux cas après l'arrêt du traitement. Une patiente a bénéficié d'une durée plus prolongée du traitement jusqu'à dix-huit mois. Deux patients ont été mis sous corticothérapie en association au traitement anti tuberculeux.

L'évolution ultérieure était favorable chez deux enfants. Une récurrence à l'arrêt du traitement a été notée chez quatre patients. Un patient a gardé des séquelles pulmonaires à type d'une dilatation des bronches (DDB). L'évolution était fatale chez une patiente avec décès au troisième jour d'hospitalisation par un engagement cérébral.

DISCUSSION

La Tuberculose pédiatrique reste encore un problème de santé majeur dans le monde, avec plus d'un million nouveaux cas chez les enfants de moins de 15 ans, selon l'organisation mondiale de santé (OMS) [1]. La tuberculose représente ainsi la 10ème cause de mortalité infantile dans le monde [2]. Le retard au diagnostic et les formes rapidement évolutives du jeune enfant sont les principaux responsables de cette forte mortalité. Dans une récente évaluation systématique des facteurs associés aux décès pédiatriques par Tuberculose, il est montré que 80 % des décès surviennent chez l'enfant de moins de 5 ans, et 96 % chez des enfants n'ayant pas eu accès à un traitement anti tuberculeux [1]. Cependant, dans notre série un seul enfant avait un âge de moins de 5 ans avec évolution favorable sous traitement antituberculeux. Plusieurs études sur la TBC infantile ont souligné la fréquence des atteintes extrapulmonaires, en effet, dans les pays développés, la fréquence des localisations extraréspiratoires est en augmentation représentant 12 à 35 % de l'ensemble des cas de TBC. Pour Gaudelus [3], les atteintes extrapulmonaires représenteraient 20% des TBC de l'enfant en France. En Nouvelle-Calédonie, les formes extrapulmonaires représentent 10% de l'ensemble des cas de tuberculose colligés chez l'enfant [3]. Le diagnostic de Tuberculose chez l'enfant est rendu difficile par la « grande diversité clinique » [4]. Selon les séries, 20 à 60% des TBC-maladies sont symptomatiques chez l'enfant et lorsque la TBC est symptomatique, les signes sont non spécifiques. Chez le nourrisson, le tableau est particulièrement riche associant de façon variable des signes généraux et pulmonaires (toux, fièvre, anorexie, râles localisés à l'auscultation, wheezing, diarrhée et/ou des vomissements, perte de poids) [5]. Dans notre série, certaines présentations cliniques étaient déroutantes, et le diagnostic a été porté avec retard, au stade de complications.

L'étude des différentes localisations extra pulmonaires a permis de montrer une nette prédominance

de la TBC ganglionnaire dans la majorité des séries publiées puisqu'elle est retrouvée dans 23 à 49% de l'ensemble des localisations extra pulmonaires chez l'enfant [6-7]. Dans une étude tunisienne faite dans le sud tunisien sur 20 cas de tuberculose extra pulmonaire, cette localisation a intéressé plus que la moitié des enfants [8]. Dans une étude faite au Maroc sur 44 enfants atteints de TBC multi-focale, l'atteinte ganglionnaire est notée dans 95,5% des cas [9]. Dans notre série, la localisation ganglionnaire a concerné 3 enfants. La localisation neuro méningée est une des formes les plus graves de la tuberculose infantile, en raison des séquelles liées aux lésions encéphaliques. Elles surviennent classiquement chez l'enfant avant cinq ans au décours de l'infection tuberculeuse [10]. Cette localisation a intéressé 3 patients âgés tous de plus de 5 ans avec évolution fatale chez une patiente. Les localisations digestives et abdominales sont exceptionnelles, 3 cas dans la série de Hinault et représentent 2% de la série de Maltezou et al [11]. Les atteintes sont multiples. L'atteinte peut faire discuter parfois le diagnostic de la maladie de crhon. Les atteintes œsophagiennes ont une incidence estimée de moins de 0,1% [11]. Le tableau clinique reste non spécifique, la présence d'une ascite dans un contexte d'altération de l'état général justifie d'évoquer le diagnostic [11]. Dans notre série, la localisation abdominale notée chez sept enfants, avec une atteinte hépatique chez 3 patients, une rate multi-nodulaire chez quatre, un épaississement d'allure inflammatoire de la dernière anse iléale chez un et une ascite de moyenne abondance avec des adénomégalies mésentériques chez un autre enfant. La localisation rénale représente 7 à 15% des tuberculoses extra pulmonaires [12-14]. Chez l'enfant, il s'agit d'une lésion exceptionnelle car tardive après la primo infection. Dans notre étude, l'atteinte rénale était de découverte fortuite à l'imagerie, retrouvée chez 3 enfants. Au cours de la TBC, les manifestations hématologiques auto-immunes ont été rarement rapportées dans la littérature [15,16]. Chez l'enfant, des observations exceptionnelles d'anémie hémolytique auto-immune ou de purpura thrombopénique immunologique, ont été publiées dans la TBC disséminée [17]. Ainsi, malgré le caractère exceptionnel de cette association, la recherche d'une infection par le mycobactérium tuberculosis devrait faire partie du bilan étiologique d'une anémie hémolytique auto-immune ou d'un purpura thrombopénique immunologique dans les pays d'endémie tuberculeuse. Dans notre étude, quatre patients avaient une anémie hémolytique auto-immune avec une évolution favorable sous traitement anti tuberculeux seul chez 2 patients. 2 enfants ont été mis sous corticothérapie avec une bonne évolution et 2 enfants ont nécessité des multiples transfusions. L'atteinte péricardique représente 1 à 2 % des TBC. Elle résulte d'une dissémination lymphatique le plus souvent, parfois hématogène ; plus rarement, il s'agit d'une atteinte par contiguïté [18]. La présentation clinique associe un syndrome fébrile insidieux à des signes de péri-

cardite ou de tamponnade cardiaque. Il n'est pas rare que les patients présentent un épanchement pleural tuberculeux concomitant [19]. Dans notre étude, la péricardite était toujours associée à une atteinte pleurale, observée chez 2 patients. La pleurésie tuberculeuse représente la plus fréquente des localisations séreuses de la tuberculose [12,20]. Elle est secondaire soit à une atteinte parenchymateuse sous pleurale par rupture d'un foyer caséeux tuberculeux ou fistulisation intra-pleurale d'une adénopathie, soit à une dissémination hématogène. Elle s'observe dans les mois suivant la contamination, en moyenne dans les 6 mois [21]. Elle est rare chez le nourrisson et chez le grand enfant [22], comme notée dans étude, l'atteinte pleurale a été observée chez deux enfants âgés de 10 et 13 ans. Les atteintes osseuses peuvent s'intégrer dans des formes graves et multifocales avec des ostéo-arthrites nécrosantes [23]. La dissémination est hématogène. L'atteinte peut être initialement synoviale puis se propager vers la plaque sous-chondrale et le cartilage de conjugaison, ou inversement. Dans notre étude, un seul patient a eu une atteinte osseuse. Les manifestations ophtalmologiques au cours de la tuberculose demeurent rares (1 à 2% des cas) [24]. Dans notre série, une uvéite tuberculeuse a été objectivée chez une seule patiente. La tuberculose infantile est pauci-bacillaire. En effet, l'examen direct ne met en évidence les bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) que dans moins de 10 à 15% des cas, et la culture augmente ce taux à 30 à 40% des cas au maximum [25]. Le taux de positivité des prélèvements va s'élever avec l'évolution de la maladie [26]. Dans notre série, le mycobacterium tuberculosis n'a pas été isolé à l'examen direct chez aucun patient, et a été mis en évidence par la culture chez un seul patient. Le rendement bactériologique est amélioré par les techniques d'amplification génomique (PCR) [27], revenue positive chez 2 patients dans notre série. De façon générale, la PCR a une sensibilité comparable à celle de la culture. Plusieurs études ont montré que la vaccination par le BCG ne protège pas parfaitement contre cette maladie [8]. Une étude faite dans notre institution en 2009, à propos de 30 observations, a montré que, malgré que tous les patients ont été vaccinés par le BCG à la naissance, 23,3% ont présenté une forme grave (méningite et/ou miliaire) [4]. L'efficacité du vaccin Calmette et Guérin est controversée, et varie de 0 à 80% [4]. Il semble protéger contre les formes graves du jeune enfant dans 75-78% des cas [27]. Les nouveaux vaccins mycobactériens vivants génétiquement modifiés pourraient remplacer le BCG chez les nouveaux nés puisqu'ils permettent une meilleure protection [28] et une efficacité contre les formes latentes. En effet, la protection par le BCG est limitée dans le temps, de 10 à 20 ans et la revaccination est inefficace [23]. La Tuberculose multi-focale atteint surtout l'enfant en cas d'immunodépression. Elle est rare chez l'enfant immunocompétent. Dans notre série, le bilan immunitaire a été fait chez une seule patiente est revenu normal.

CONCLUSION

La Tuberculose multi-focale est grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital surtout en cas d'immuno-dépression. Elle nécessite souvent un traitement prolongé. Toutefois, elle peut survenir même en l'absence de facteurs de risque comme c'est le cas dans notre série.

REFERENCES

- [1] C. Delacourt. La tuberculose pédiatrique en 2020 : quelles actualités ? *Pediatric tuberculosis in 2020: What's new?* Perfectionnement en pédiatrie-Elsevier. 2020.
- [2] Guide de prise en charge de la tuberculose en Tunisie, édition 2018.
- [3] Gaudelus J. Tuberculose de l'enfant. *Rev Prat.* 2002 ;52 :2133-8.
- [4] Khemiri M, Labbassi A, Zouari S, Borgi A, Ben Mansour F, Oubich F et al. La Tuberculose chez l'enfant : Aspects cliniques et difficultés diagnostiques. *Tunis Méd.* 2009 ;87 (1) : 61-67.
- [5] Groupe de travail du conseil supérieur d'hygiène publique, France. Particularités de la tuberculose pédiatrique. *Méd mal infect.* 2004 ; 34 :382-385.
- [6] Kurz H, Stogmann N. Extra pulmonary tuberculosis in childhood. Case report from a paediatricspeciality hospital. *Wien Med Wochenschr.*1994;144:178-82.
- [7] Elloumi M, Fakhfakh S, Frikha M. Aspects diagnostiques et thérapeutiques de la tuberculose ganglionnaire. À propos de 42 cas. *Tunis Med.*1999;77:491-6.
- [8] L. Sfaihi, A. Bouraoui, I. Kalamoun, T. Kammoun, H. Jallouli, A. Akrouf et al. La Tuberculose extrapulmonaire chez les enfants vaccinés par le BCG dans le sud tunisien. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture.*2010 ;23(6) :328-334.
- [9] N. Amangar, N. Jahnaoui, S. Hammi, S. Aniked, J. Benamor, Z. Barakat, K. Marc et al. La tuberculose multifocale chez l'enfant : à propos de 44 cas. *Revue des maladies respiratoires.* 2010 ;29(S1) :P. A201.
- [10] M. Underner, J. Perriot. Complications des tuberculoses disséminées. *Revue des maladies respiratoires.* 2013 ;30(1) :8-12.
- [11] P. Le Roux, K. Quinque, A.S. Bonnel, B. Le luyer. Les atteintes extra pulmonaires de la tuberculose de l'enfant. *Archives de pédiatrie.* 2005 ;12(2) :S122-S126.
- [12] E Catena, G Simone, G Caramori, A Ciaccia. Extra pulmonary tuberculosis. *Eur Respir-Mort* 1997; 4:175-94.
- [13] Denis-Delpierre N, Merrien D, Billaud E, Besnier JM, Duhamel E, Hutin P et al. Extrapulmonary tuberculosis in the central western region. Retrospective study of 217 cases (Gericco 1991-1993). *Presse Med.*1998;27:3416.
- [14] Nwachokor FN, Thomas JO. Tuberculosis in Ibadan, Nigeria—a 30-year review. *Cent Afr J Med.*2000; 46:287-92.
- [15] Al-Majed SA, Al-Momen AK, Al-Kassimi FA, Al-Zeer A, Kambal AM, Baaqil H. Tuberculosis presenting as immune thrombocytopenia purpura. *Acta Haematol* 1995; 94: 135-138.
- [16] Tsuru K, Kojima H, Mitoro A, Yoshiji H, Fujimoto M, Uemura M et al. Thrombocytopenic Purpura Associated with Pulmonary Tuberculosis. *Intern Med.* 2006; 45:739-742.
- [17] Bakhshi S, Rao IS, Jain V, Arya LS. Autoimmune hemolytic anemia complicating disseminated childhood tuberculosis. *Indian J Pediatr*2004; 71 : 549-551.
- [18] A. Brondex, C Vanoye, J-L Gripari, F Arlès. La péricardite tuberculeuse : un diagnostic qui reste d'actualité *Tuberculosis pericarditis: Still a relevant disease.* *Annales de cardiologie et d'angéiologie.* 2010 ;59(4) :234-237.
- [19] J. Mazza-Stalder, L. Nicod, J-P Janssens. La tuberculose extra pulmonaire. *Revue des maladies respiratoires.* 2012 ;29(4) :566-578.
- [20] Maltezou HC, Spyridis P, Kafetzis DA. Extrapulmonary tuberculosis. *Arch. Dis. Child.* 2000;83:3426.
- [21] Chaulet P. La Tuberculose de l'enfant, encore aujourd'hui. *L'enfant en milieu tropical.*1992;196:1-84.
- [22] Baculard A, Audry G, Bosson N et al. Tuberculose de l'enfant. *Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Pédiatrie,* 4-281-A-10, 1997, 18p.
- [23] Sterne JA, Rodrigues LC, Guedes N. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination ? *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998; 2:200-207.
- [24] Madaidou; G. Belalami; H. Tahiri; K. Essalime; A. Chakib; M. Elbelhadji; R. et al. Tuberculose oculaire tuberculose. *Journal Marocain des sciences médicales.* 2009;16(3):18-22.
- [25] Starke JR. Pediatric tuberculosis time for a new approach. *Tuberculosis.* 2003; 83:208-212.
- [26] Marais BJ, Hesseling AC, Gie RP, Schaaf HS, Enarson DA, Beyers N. Bacteriologic yield in children with intra-thoracic tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2006;42:69- 71.
- [27] Walls T, Shingadia D. Global epidemiology of pediatric tuberculosis. *J Infection.* 2004;48:13-22.
- [28] Haile M, Kallenins G. Recent developments in tuberculosis vaccines. *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18:211-215.

l'état de mal convulsif de l'enfant : facteurs pronostiques

Haddad.S , Benhassine S , Mezghani. F , Jebabli. E , Rhayem.S , Ben mansour.F ,
Fdhila-ayed. F , Khemiri. M

Service de médecine infantile A, hôpital d'enfants Béchir Hamza Tunis.

ABSTRACT

Introduction : L'état de mal convulsif (EMC) est l'urgence neurologique la plus fréquente en pédiatrie. En Tunisie, cette pathologie est peu étudiée.

Objectifs : déterminer les facteurs associés à la mortalité et aux séquelles neurologiques.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective, longitudinale et monocentrique réalisée au service de pédiatrie A de l'hôpital d'enfants de Tunis entre le premier janvier 2010 et le 31 décembre 2017. Les enfants pris en charge pour EMC et âgés entre 1 mois et 15 ans ont été inclus.

Résultats : ils s'agissaient de 202 enfants (92 filles et 110 garçons) ayant un âge médian de 35,5 mois. Les étiologies étaient dominées par les syndromes électrocliniques (30, 7%) et les causes symptomatiques aiguës (28,7%). Le décès est survenu chez 17 enfants, soit une mortalité globale de 8,4%. 23 patients ont eu une récurrence de l'EMC, 33 ont développé une épilepsie et douze ont gardé un déficit moteur. Nous avons trouvé que les antécédents d'EMC et les anomalies post critique à l'électroencéphalogramme étaient deux facteurs indépendants de récurrence d'EMC (OR=5,7 ; IC95% [1,1-29,7] ; p=0,037) et (OR=5,2 ; IC95% [1,5-18,2] ; p=0,009). L'âge inférieur à 8 mois ainsi que la présence de déficit moteur à l'examen initial étaient deux facteurs indépendants de séquelles fonctionnelles (OR=28,4 ; p=0,001) et (OR=19,2 ; p=0,001).

Conclusions : L'EMC est associé à une morbi-mortalité importante. L'âge et l'étiologie sous-jacente représentent les facteurs pronostiques les plus importants.

Mots clés : Etat de mal convulsif, enfants, médicaments antiépileptiques, réanimation, épilepsie, séquelles

ABSTRACT

Background : Convulsive status epilepticus (CSE) is one of the most common childhood neurological emergencies. In Tunisia, the epidemiology, the aetiology, and the outcome of CSE remain poorly characterized.

Aim : to study the epidemiological, clinical and therapeutic aspects of CSE and to determine the predictive factors of neurological and neurocognitive sequelae.

Methods : It was a retrospective, longitudinal, monocenter study conducted at the department of pediatrics A in the Children hospital of Tunis between January the 1st 2010 and December the 31st 2017. Children with CSE and aged one month to 15 years old were included.

Results : The study includes 202 children (92 girls and 110 boys). Their median age was 35.5 months. A history of epilepsy was found in 32.1% of the cases.

The cause of CSE was dominated by electroclinical syndromes in 62 (30, 7%) and acute symptomatic SE (28.7). Overall mortality was 8,4%. 23 had a recurrence of CSE, 33 developed subsequent epilepsy, 20 had delayed psychomotor development,

In multivariate study, a history of CSE (OR=5.7 ; IC95% [1.1-29.7] ; p=0.037) and electroencephalogram abnormalities (OR=5.2 ; IC95% [1.5-18.2] ; p=0.009) were found as independent factors of recurrence. Furthermore, an age under 8 months (OR=28.4 ; IC95% [3.9-206] ; p=0.001) and motor deficits on initial examination (OR=19.2 ; IC95% [5.4-87] ; p=0.001) were two independent factors of functional disabilities.

Conclusions : CSE is a severe emergency with substantial morbidity and mortality. Age and etiology are the main determinant of the outcome. Further prospective multicenter studies are essential to validate our findings.

Keywords : convulsive status epilepticus, children, antiepileptic drug, epilepsy, reanimation, sequele.

Auteur correspondant :

DR. HADDAD SAMIR

Adresse : Service de médecine infantile A, hôpital d'enfants Béchir Hamza Tunis.

Email : haded_samir@yahoo.fr

INTRODUCTION

L'état de mal épileptique (EME) est une des urgences neurologiques les plus fréquentes en pédiatrie. Toutefois, il ne s'agit pas d'une entité unique, ni homogène mais plutôt d'un symptôme aux manifestations cliniques et électroencéphalographiques (EEG) variées. Sa définition a beaucoup évolué au fil du temps. Il était classiquement défini comme une crise épileptique se prolongeant au-delà de 30 minutes ou se répétant sur 30 minutes à des intervalles brefs sans reprise de conscience entre les crises [1]. En 2015, la Ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE) a proposé une nouvelle définition opérationnelle des EME [2, 3]. L'EME est subdivisé en deux groupes: l'état de mal épileptique convulsif (EMC), le type le plus grave et représente 70% des cas d'EME, et l'état de mal épileptique non convulsif dont le diagnostic est fait par l'EEG [2].

C'est une pathologie peu étudiée en Tunisie, de ce fait, nous avons mené une étude rétrospective, descriptive, longitudinale et mono-centrique au service de pédiatrie A de l'HET sur une période de huit ans (2010-2017). Notre étude avait pour objectif de déterminer les facteurs associés à la mortalité et aux séquelles neurologiques au cours de l'EMC chez l'enfant.

METHODES

Notre étude était rétrospective, descriptive, longitudinale et monocentrique. Elle a été réalisée dans le service de Pédiatrie A de l'Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis. Elle a concerné les patients hospitalisés durant une période de 8 ans allant du 1er Janvier 2010 au 31 Décembre 2017. Ont été inclus dans cette étude les patients âgés entre un mois et 15 ans hospitalisés pour EMC ou ceux ayant présenté un EMC au cours de leur hospitalisation pour un autre motif. N'ont pas été inclus dans l'étude les patients perdus de vue ou ceux qui ont été transférés dans d'autres structures de soins sans retour d'information. Nous avons exclu de l'étude les enfants ayant eu des états de mal épileptiques non convulsifs.

Les dossiers de nos patients ont été classés selon la définition opérationnelle de l'EMC adoptée par l'ILAE en 2015 [2].

L'EMC était classé par ses 4 axes : l'âge du patient, le type de crise l'étiologie et enfin l'aspect EEG.

L'état de mal réfractaire (EMR) était défini comme un EMC résistant aux médicaments antiépileptiques (MAE) de première ligne (benzodiazépines) et seconde ligne (phénytoïne, phénobarbital, valproate de sodium...) [4]. La mortalité était considérée précoce si elle survenait dans les 60 jours faisant suite à l'EMC et tardive si elle survenait au-delà de ce délai [5].

La morbidité était définie par le développement de toute séquelle neurologique ou psychiatrique faisant suite à l'épisode d'EMC et qui était présente à la sortie de l'hôpital ou apparue pendant le suivi [6].

Le schéma thérapeutique des patients pris en charge initialement avant l'arrivée à l'HET n'était pas codifié. Aux urgences de l'HET, le schéma thérapeutique a consisté à administrer deux doses de benzodiazépines (0,5 mg/kg de diazépam en intrarectal (IR) ou 0,05 mg/kg de clonazépam en intraveineux (IV)) associées au besoin à un traitement anticonvulsivant à longue durée d'action (phénytoïne : 15 à 20 mg/kg ou phénobarbital : 10 à 15 mg/kg). Le clonazépam en continu était administré chez certains patients ; en cas d'échec ou de non disponibilité d'un anticonvulsivant à longue durée d'action à la dose de 0,1 mg/kg sur six heures puis 0,1 mg/kg sur 18 heures sans dépasser 0,4 mg/kg par jour.

Tous les patients ont bénéficié d'un suivi régulier, afin de surveiller le développement psychomoteur et cognitif, d'évaluer les différents déficits neurologiques et le degré d'autonomie et de dépister les troubles du développement indiquant un suivi en pédopsychiatrie.

Les données ont été recueillies sur une fiche standardisée à partir des dossiers médicaux et des fiches de suivi de la consultation externe de pédiatrie. Elles ont été saisies et analysées en utilisant le logiciel SPSS dans sa version 23.

Les données catégorielles ont été exprimées sous forme de fréquences absolues et relatives. Les données quantitatives ont été exprimées sous forme de moyennes avec écart type (Moyenne \pm ET) pour les données distribuées normalement, et sous forme de médianes avec écart interquartile (Médiane [Q1, Q2]) pour les données qui n'avaient pas une distribution normale.

Les données qualitatives ont été comparées sur 2 ou plusieurs catégories via le test Khi 2 avec une correction de Fisher ou de Yates. Les moyennes ont été comparées via le test de Student pour les données normales, et via le test de Mann Whitney pour les autres. La comparaison de plusieurs moyennes a été faite par le test d'analyse de variance (ANOVA). Un test de corrélation linéaire a été utilisé pour mesurer la relation entre 2 variables quantitatives.

L'expression du risque statistique s'est faite par la détermination de l'odds ratio (OR), et l'identification des facteurs de risque a été basée sur une analyse multivariée, par un modèle de régression logistique linéaire, dont la fiabilité a été testée par un test de Hosmer-Lemeshow.

Le seuil de signification (p) a été fixé à 0,05 pour tous les tests.

Nous avons conduit une étude descriptive des différents paramètres anamnestiques cliniques, para cliniques, thérapeutiques et évolutives des cas d'EMC. Puis, afin de rechercher les facteurs associés à la mortalité et aux séquelles neurologiques, nous avons mené une étude analytique en comparant l'association de ces différents facteurs aux deux groupes avec et sans séquelles.

Tableau 1 : Les différentes étiologies de l'EMC de notre série

Etiologies	Nombre de patients
Symptomatiques aiguës	58
• Méningite bactérienne	12
• Encéphalite virale non herpétique/post infectieuse	13
• Encéphalite herpétique	1
• Thrombophlébite cérébrale	3
• Hémorragie méningée	1
• Insuffisance thérapeutique	9
• Intoxication aux psychotropes	1
• Intoxication au monoxyde de carbone	3
• Encéphalopathie hypertensive	3
• hyponatrémie	3
• hypocalcémie	1
• Hypoxie sévère (insuffisance respiratoire aiguë)	2
• Electrification	1
• Hématome extradural	2
• Toxoplasmose cérébrale	1
• Convulsions post vaccinales	2
Symptomatiques anciennes	29
• Séquelles d'hypoxo-ischémie	19
• Séquelles de méningite/encéphalite	2
• Dysplasie corticale focale	2
• Lissencéphalie	1
• Malformation cérébrale	2
• Hydrocéphalie non active	2
• Séquelles de traumatisme crânien	1
Symptomatiques progressives	9
• Tumeur cérébrale	3
• Céroïde lipofuscinose	1
• Sclérose tubéreuse de Bourneville	1
• Neurofibromatose type 1	1
• Leucodystrophie probable	1
• Encéphalite de Rasmussen	1
• Syndrome de Rett	1
Syndrôme électroclinique	62
• Etat de mal fébrile	49
• Syndrôme de Dravet	8
• Syndrôme de West	2
• Epilepsie à pointes centro-temporales	1
• Epilepsie occipitale	1
• Epilepsie myoclonique bénigne du nourrisson	1
Cryptogéniques	44
EMC : Etat de mal convulsif	

RESULTATS

L'âge médian des 202 patients de notre étude était de 35,5 mois (13,72). Nous avons noté une légère prédominance masculine avec un sex-ratio à 1,19. Les antécédents d'épilepsie ont été retrouvés dans 32,6% des cas et les crises fébriles dans 5,4% des cas. Le développement psychomoteur était anormal dans 43 cas (21,3%).

L'EMC était inaugural (de novo) dans 62,3% des cas (n=126), alors qu'un épisode antérieur était retrouvé chez 31 patients.

Le principal motif d'hospitalisation était l'EMC dans 87,6% des cas (n=177). Sa durée moyenne était de 52 minutes avec des extrêmes allant de cinq minutes à 720 minutes. Dans 173 cas (85,6%), les crises étaient de type tonico-clonique. Elles étaient myocloniques dans dix cas, focales dans 12 cas et toniques dans sept cas.

A l'examen physique, la fièvre était présente chez 117 patients (57,9%). Les principales anomalies révélées à l'examen neurologique étaient l'hypotonie (66,7%), le syndrome pyramidal (36,6%), les déficits moteurs (15,8) et les anomalies des paires crâniennes (13,8%). La ponction lombaire, pratiquée chez 99 patients, était normale dans 85 cas. Elle a conclu à une mé-

ningite bactérienne chez 12 patients et à une méningoencéphalite herpétique chez un patient.

L'ETF, réalisée dans les 24 heures suivant l'EMC chez 17 nourrissons a révélé une collection intra-parenchymateuse dans un cas, une hyperéchogénicité périventriculaire dans un autre cas et des signes d'hémorragie intraventriculaire dans un troisième cas. La TDM cérébrale, pratiquée chez 85 enfants, dans un délai de 24 à 48 heures suivant l'EMC, était pathologique chez 21 enfants (24,7%). Les principales anomalies retrouvées étaient des signes d'empyème ou d'abcès (cinq cas) et l'œdème cérébral (quatre cas).

L'IRM cérébrale, réalisée chez 94 enfants (46,5%), dans un délai médian de 30 jours [5-60], était pathologique dans 36 cas. Les principales anomalies retrouvées étaient les leucomalacies péri ventriculaires dans six cas, les empyèmes ou abcès dans quatre cas, les thrombophlébites cérébrales dans quatre cas et les séquelles d'hypoxo-ischémie dans trois cas.

L'EEG, réalisé chez 126 patients, était pathologique chez 45 enfants avec des anomalies focales dans 21 cas et généralisés dans 24 cas.

Les étiologies les plus fréquentes étaient les syndromes électrocliniques dans 30,7% des cas (n=62), dominés par les états de mal fébriles (n=49), puis les étiologies symptomatiques aiguës (28,7%). Les EMC cryptogéniques étaient retrouvés dans 21,8% des cas, les EMC symptomatiques anciens dans 14,4% et symptomatiques progressifs dans 4,5% des cas (tableau1).

Avant l'âge d'un an, les causes symptomatiques aiguës (n=24, 49%) étaient majoritaires, alors que, avant l'âge de cinq ans, il s'agissait de l'état de mal fébrile (n=46, 31,5%).

Sur le plan thérapeutique, le traitement de première ligne était administré dans un délai médian de 30 minutes. Les benzodiazépines ont constitué le traitement de première intention dans 98,5% des cas. Le recours à une deuxième dose de benzodiazépines a eu lieu dans 84,6% des cas. Le phénobarbital intraveineux était administré chez 65,3% des patients comme traitement de deuxième ligne.

Trente patients ont présenté un EMR de durée ayant une médiane de 90 minutes [60,120]. Six patients ont reçu du midazolam après échec de deux traitements anticonvulsivants et un enfant a été mis sous midazolam après l'échec de trois traitements (benzodiazépine, phénobarbital et phénytoïne).

Quinze patients ont nécessité un séjour en réanimation ; Les indications de transfert étaient l'EMC réfractaire dans neuf cas et le coma profond prolongé avec une mauvaise tolérance respiratoire dans six cas. La durée d'hospitalisation médiane était de quatre jours [3,8] avec un minimum d'un jour et un maximum de 65 jours.

Le décès est survenu chez 17 enfants, soit une mortalité globale de 8,4% : sept enfants sont décédés

à la phase aiguë au cours de l'hospitalisation et dix patients sont décédés pendant le suivi.

Une récurrence de l'EMC a été notée chez 23 patients (11,3%) dans un délai médian de quatre mois. Dix-neuf (82 %) ont récidivé pendant la première année suivant l'EMC.

Trente-trois patients antérieurement sains ont développé une épilepsie et douze auparavant indemnes ont gardé un déficit moteur ou sensitivo-moteur après l'EMC.

Un retard des acquisitions psychomotrices faisant suite à l'EMC a été constaté chez 20 patients ayant un développement psychomoteur préalablement normal. Ce retard était sévère chez huit d'entre eux.

Pendant le suivi, nous avons constaté des difficultés d'apprentissage chez 44 enfants avec un fléchissement scolaire chez 22 élèves.

La durée du suivi avait une médiane de trois ans [2,4] avec un minimum de quatre mois et un maximum de sept ans.

A l'étude multivariée, parmi les facteurs étudiés, nous avons trouvé que la présence d'une défaillance respiratoire (OR=5,3; IC95% [1,3-22,1]; p=0,02) ainsi que les étiologies symptomatiques anciennes (OR=4; IC95% [1-16,3]; p=0,05) et progressives (OR=32; IC95% [5,1-200]; p<0,001) étaient des facteurs indépendants de mortalité.

Les antécédents d'EMC et les anomalies à l'EEG post critique étaient deux facteurs indépendants de la récurrence d'EMC avec respectivement (OR=5,7; IC95% [1,1-29,7]; p=0,037) et (OR=5,2; IC95% [1,5-18,2]; p=0,009).

Par ailleurs, l'âge inférieur à 8 mois ainsi que la présence de déficit moteur à l'examen initial étaient deux facteurs indépendants de séquelles fonctionnelles avec respectivement (OR=28,4; IC95% [3,9-206]; p=0,001) et (OR=19,2; IC95% [5,4-87]; p=0,001). En outre, un âge supérieur ou égal à cinq ans était le seul facteur indépendant associé à l'apparition de troubles neurocognitifs avec (OR=2,6; IC95% [1-6,6]; p=0,046).

DISCUSSION

Au cours de notre étude, nous avons constaté que l'EMC n'était pas un motif rare d'hospitalisation en pédiatrie générale (3,3/1000 admissions). Plus que la moitié des enfants avait moins de trois ans avec une prépondérance masculine (sex-ratio=1,19). Des antécédents d'épilepsie étaient fréquemment retrouvés (32,6%) et la majorité des crises était de type tonico-clonique et elles sont survenues dans un contexte fébrile dans 57,9% des cas. Les étiologies étaient dominées par les syndromes électrocliniques dans 30,7%, les EMC symptomatiques aigus dans 28,7% des cas et cryptogéniques dans 21,8% des cas. Avant l'âge de cinq ans, les étiologies étaient dominées par les EMC fébriles et les EMC symptomatiques aigus. Les schémas thérapeutiques étaient hétérogènes et dépendaient surtout

de la disponibilité des médicaments. Nous avons trouvé une mortalité globale de 8,4%. Les séquelles étaient identifiables le plus souvent chez les enfants auparavant sains avec apparition d'épilepsie chez 23% des enfants, de déficits moteurs et neurosensoriels dans 6,8 % des cas et de troubles neurocognitifs et comportementaux chez 33,8% des patients. A l'analyse multivariée, La présence d'une défaillance respiratoire ainsi que les EMC symptomatiques progressifs et anciens étaient identifiés comme des facteurs indépendants associés à la mortalité. L'âge inférieur à huit mois et la présence de déficits moteurs à l'examen neurologique initial étaient deux facteurs indépendants de survenue de séquelles motrices. L'âge supérieur ou égal à cinq ans était le seul facteur indépendant associé à l'apparition de troubles cognitifs.

Les points forts de notre travail qui étudie aussi bien les caractéristiques épidémiologiques que l'évolution tant à court qu'à long terme des enfants hospitalisés pour EMC. Cette pathologie, rarement étudiée en Tunisie, a fait l'objet d'une étude publiée en 2001 par Tabarki et al [7], ayant inclus que les enfants âgés de moins de deux ans, et d'une thèse à la faculté de médecine de Monastir en 2009 [8] avec un échantillon plus petit que le nôtre (107 patients). Toutefois, notre étude présente plusieurs biais méthodologiques dus à son caractère rétrospectif et monocentrique: un biais d'information expliqué par le problème de manque de précision pour certaines informations ; un biais de sélection vu que l'hôpital d'enfants est une structure tertiaire recevant des patients souvent graves ; le caractère monocentrique de l'étude ne permet pas la généralisation des conclusions tirées à partir de ce travail et le choix d'une population hétérogène incluant les enfants auparavant sains et les enfants aux antécédents neurologiques rend difficile l'évaluation de l'effet de l'EMC.

L'incidence réelle de l'EMC est difficile à établir de façon précise dans une population donnée. Ceci serait dû au changement constant de sa définition, à la sous-estimation probable de certain type d'EMC (focal sans perte de la conscience) ainsi qu'à la difficulté d'inclure les patients qui n'ont pas été hospitalisés pour EMC. Les différents taux d'incidence retrouvés dans la littérature varient entre 11 et 70 cas / 100000 enfants [9]. Cette incidence est plus élevée chez les enfants de moins de 2 ans allant jusqu'à 126/100000 [10].

La médiane d'âge de nos patients au moment de l'EMC était de 35,5 mois avec des extrêmes allant de 2 à 156 mois. Des résultats similaires ont été trouvés dans des études méthodologiquement semblables à la nôtre.

Un pic pendant la première année de vie a été constaté dans plusieurs études [11, 12]. Dans notre série, un quart des enfants (24%) avaient moins d'un an. Cette fréquence élevée des EMC chez les jeunes enfants est liée non seulement à la fréquence des causes symptomatiques aigus dans cette tranche

d'âge mais également à la fréquence des convulsions survenant sur un cerveau immature ayant un seuil épiléptogène bas [5].

L'EMC survient chez des enfants épileptiques connus dans 15 à 46% [13]. Cette variation peut être expliquée par un biais de sélection des patients (service de pédiatrie générale ou de neuropédiatrie).

La durée de l'EMC est toujours décrite comme un facteur pronostique dépendant de l'âge, de l'étiologie sous-jacente et du traitement médical. Ceci pourrait être expliquée surtout par la différence de définition utilisée d'une étude à l'autre (délai de 5 minutes, de 20 minutes ou de 30 minutes) et l'importance du nombre de cas d'EMR inclus.

La fièvre, retrouvée chez 57,9% des enfants de notre série est un signe fréquemment rapporté dans les séries pédiatriques, généralement, dans plus que la moitié des cas [14].

La présence d'une fièvre fait orienter vers les infections du système nerveux central, les crises fébriles et les épilepsies sensibles à la fièvre comme le syndrome de Dravet.

Dans notre série, les déficits neurologiques faisant suite à l'EMC étaient retrouvés chez 15,8% des enfants, ceci est moins fréquent que dans une série camerounaise ou ces anomalies ont été retrouvées dans 39,6% des cas [14]. Ces résultats pourraient être expliqués par la fréquence des causes symptomatiques aiguës dont le neuropaludisme dans cette série.

Malgré les différentes classifications utilisées dans les études, on constate que les EMC fébriles et les EMC symptomatiques sont les plus fréquents et plus la population étudiée est jeune plus les causes symptomatiques aiguës seront fréquentes. [15]

L'EMC est une urgence thérapeutique où le traitement doit être débuté au bout de 5 minutes après le début de la crise. Dans notre étude, le délai de début du traitement avait une médiane de 30 minutes, était plus élevé quand la prise en charge était débutée en extrahospitalier. Ceci serait dû, entre autres, au non disponibilité de certains traitements surtout en dehors de l'HET et à l'accès difficile aux structures de soins surtout dans les zones rurales. Ce délai de 30 minutes est très souvent retrouvé dans la littérature [16] ;

D'après la méta analyse publiée en 2017 par Hill et al qui a étudié les facteurs d'échec du traitement antiépileptique de l'EMC chez l'enfant et l'adulte [17], 64% des patients n'ont reçu le traitement de première ligne qu'après 30 minutes du début des crises.

Certaines études ont prouvé la supériorité du lorazépam sur la clonazépam [18]. Mais la facilité d'administration du Diazépam par voie intrarectale et du midazaolam par voie intramusculaire et sublinguale les rend plus utilisés chez l'enfant.

Dans notre série, une 2ème dose de benzodiazépines était administrée dans 84,6% des cas. Cette conduite a prouvé son efficacité et elle est adoptée

dans les guidelines de la SRLF [19] et de la société américaine d'épilepsie [20].

En cas de persistance des crises malgré l'administration de benzodiazépines, un traitement de 2ème intention doit être initié. En 2018, la SRLF a proposé le valproate, la phénytoïne et le phénobarbital à niveau équivalent, avec une réserve pour le lévétiracétam [19].

Bien que l'EMC soit plus fréquent chez les enfants que chez les adultes, la mortalité est beaucoup plus fréquente chez l'adulte. Elle est plus importante dans les pays en voie de développement selon une méta analyse réalisée en 2016 par Sánchez et al [21].

La définition adoptée de la mortalité à court terme diffère d'une étude à une autre, certains auteurs considèrent la mortalité survenant dans les 60 premiers jours suivant l'état de mal [22]. Tandis que d'autres considèrent la limite de 30 jours [23].

La mortalité précoce varie selon les études entre zéro et 15%.

Dans notre série la mortalité précoce était de l'ordre de 3,4%. Ce résultat est en contraste avec l'étude tunisienne de Tabarki et al [7] qui a trouvé un taux à 15,8%. En effet, cette dernière étude a porté sur des nourrissons de moins de deux ans et ces résultats pourraient être dus, en partie, à la fréquence des causes symptomatiques réputées graves dans cette tranche d'âge.

L'étiologie de l'EMC a été retrouvée comme facteur pronostique dans plusieurs études [24, 25] et d'après la méta analyse de Sánchez et al [21], les causes symptomatiques aiguës étaient les plus fréquentes chez les décédés.

Dans notre série, cinq patients parmi les sept décédés avaient des EMC symptomatiques aiguës.

Les autres facteurs associés à la mortalité retrouvés dans la littérature sont la durée de l'EMC, le caractère réfractaire, l'âge jeune généralement moins de un an ou deux ans selon les études [26, 27].

Une durée supérieure à 30 minutes multiplierait par quatre la mortalité chez l'adulte alors que chez l'enfant, l'effet de la durée sur la mortalité n'était pas univoque [28].

La mortalité au long terme après l'EMC était de 4,9% des cas dans notre étude. Ceci est concordant avec une étude tunisienne réalisée en 2009 par Chouikh et al [8] ayant retrouvé un taux de mortalité à 4,8 %. Dans la littérature, les taux de mortalité à long terme varient largement de 3 jusqu'à 43%. Le taux de récurrence varie largement entre 3,7 et 56%. Cette large variation est due aux caractéristiques de la population étudiée et à la durée du suivi [29]. Parmi nos patients non épileptiques, 33 (24%) ont développé une épilepsie au cours du suivi. Dans deux tiers des cas, l'épilepsie est apparue au court de la première année après l'EMC. Nos résultats étaient comparables aux données retrouvées dans la littérature où la fréquence de l'épilepsie varie entre 12 et 41%. Ce risque serait maximal à la première année après l'EMC puis diminue progressive-

ment sans disparaître [21].

L'étiologie apparaît encore comme un facteur déterminant dans la survenue de l'épilepsie. En effet, les enfants ayant eu un EMC symptomatique ancien ou aigu évoluaient les plus vers l'épilepsie.

Les données rapportées sur les séquelles fonctionnelles sont difficiles à interpréter puisqu'elles peuvent être dues à l'étiologie sous-jacente [30]. Dans la majorité des séries pédiatriques, l'évaluation fonctionnelle des enfants est basée sur l'examen clinique contrairement aux adultes qui sont souvent évalués par des tests standardisés.

A l'étude univariée, les différents facteurs associés aux séquelles étaient les anomalies de l'examen neurologique initial, les causes symptomatiques aiguës, l'âge inférieur à huit mois et les anomalies à l'imagerie cérébrale. Le seul facteur indépendant était l'âge inférieur à huit mois. Dans la littérature également, l'âge, les EMC symptomatiques aigus et progressifs ainsi que la durée apparaissent comme les facteurs prédictifs de séquelles fonctionnelles [31].

Le taux de troubles cognitifs et neuro développementaux retrouvé dans notre étude était de 30,1%, nettement supérieur aux taux rapportés dans la littérature. L'évaluation des acquisitions psychomotrices s'est basée sur l'examen physique associé à l'interrogatoire des parents ce qui pourrait induire une surestimation des troubles.

L'étiologie sous-jacente apparaît encore comme un facteur pronostic important. En effet, les EMC symptomatiques progressifs et symptomatiques aigus étaient les plus associés à l'apparition d'anomalies neuropsychologiques [5].

EN CONCLUSION, l'EMC est responsable d'une morbi-mortalité lourde. Plusieurs mesures doivent être instaurées afin d'améliorer le pronostic. Il s'agit entre autres de :

- généraliser un protocole thérapeutique conforme aux dernières recommandations et tenant compte des différents médicaments disponibles dans les différents services des urgences.
- sensibiliser le personnel soignant sur l'importance du traitement précoce de l'EMC (cinq minutes) ainsi qu'à la recherche rapide des étiologies curables.
- assurer les transferts inter et intra hospitaliers des patients dans des conditions optimales par un personnel compétant afin d'éviter la prolongation des crises et par conséquent la survenue de lésions neurologiques.
- réaliser et répéter les tests neuropsychologiques après l'EMC afin de diagnostiquer à temps les troubles neuropsychologiques.

Conflit d'intérêt : aucun

Prime de recherche : aucun

Nombre de mots du manuscrit :

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med.* 1998;338:970-6.
- [2] Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ilae task force on classification of status epilepticus. *Epilepsia.* 2015;56(10):1515-23.
- [3] Engrand N, Crespel A. Champ 1-bases physiopathologiques des états de mal épileptiques. *Réanimation.* 2009;18(1):21-5.
- [4] Singh SP, Agarwal S, Faulkner M. Refractory status epilepticus. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014;17(1):32-6.
- [5] Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, Bedford H, Scott RC. The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: a critical review. *Epilepsia.* 2007;48(9):1652-63.
- [6] Asadi-Pooya AA, Poordast A. Etiologies and outcomes of status epilepticus in children. *Epilepsy Behav.* 2005;7(3):502-5.
- [7] Tabarki B, Yacoub M, Selmi H, Oubich F, Barsaoui S, Essoussi AS. Infantile status epilepticus in Tunisia. Clinical, etiological and prognostic aspects. *Seizure.* 2001;10(5):365-9.
- [8] Chouikh A. Etat de mal convulsif : Caractéristiques cliniques, thérapeutiques et pronostiques [Thèse]. Médecine : Monastir ; 2009.
- [9] Dham BS, Hunter K, Rincon F. The epidemiology of status epilepticus in the United States. *Neurocrit Care.* 2014;20(3):476-83.
- [10] Nishiyama I, Ohtsuka Y, Tsuda T, Inoue H, Kunitomi T, Shiraga H, et al. An epidemiological study of children with status epilepticus in Okayama, Japan. *Epilepsia.* 2007;48(6):1133-7.
- [11] Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet.* 2006;368(9531):222-9.
- [12] Singh RK, Gaillard WD. Status epilepticus in children. *Curr Neurol Neurosci Repor.* 2009;9(2):137.
- [13] Newton CRJC. Status epilepticus in resource-poor countries. *Epilepsia.* 2009;50(12):54-5.
- [14] Nguefack S, Mbassi HD, Kouam MK, Chiabi A, Mah E, Chelo D, et al. Etiologies et évolution à court terme de l'état de mal convulsif inaugural du nourrisson et de l'enfant dans deux hôpitaux universitaires de Yaoundé (Cameroun). *Health Sci Dis.* 2016;17(1):1-5.
- [15] Waterhouse EJ. The epidemiology of status epilepticus. *Status epilepticus.* New York: Springer; 2018. 15-29.

- [16] Fernández IS, Abend NS, Agadi S, An S, Arya R, Brenton JN, et al. Time from convulsive status epilepticus onset to anticonvulsant administration in children. *Neurology*. 2015;84(23):2304-11.
- [17] Hill CE, Parikh AO, Ellis C, Myers JS, Litt B. Timing is everything: where status epilepticus treatment fails. *Ann Neurol*. 2017;82(2):155-65.
- [18] Momen AA, AziziMalamiri R, Nikkiah A, Jafari M, Fayezi A, Riahi K, et al. Efficacy and safety of intramuscular midazolam versus rectal diazepam in controlling status epilepticus in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19(2):149-54.
- [19] Outin H, Gueye P, Alvarez V, Auvin S, Clair B, Convers P, et al. Prise en charge des états de mal épileptiques en préhospitalier, en structure d'urgence et en réanimation dans les 48 premières heures. Paris: SRLF-SFMU; 2018. Disponible à l'URL:
- [20] Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*. 2016;16(1):48-61.
- [21] Sánchez S, Rincon F. Status epilepticus: epidemiology and public health needs. *J Clin Med*. 2016;5(8):71.
- [22] Ostrowsky K, Arzimanoglou A. Outcome and prognosis of status epilepticus in children. *Semin Pediatr Neurol*. 2010;17(3):195-200.
- [23] Boggs JG. Mortality associated with status epilepticus. *Epilepsy Curr*. 2004;4(1):25-7.
- [24] Maytal J, Shinnar S, Moshé SL, Alvarez LA. Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics*. 1989;83(3):323-31.
- [25] Garzon E, Fernandes RMF, Sakamoto AC. Analysis of clinical characteristics and risk factors for mortality in human status epilepticus. *Seizure*. 2003;12(6):337-45.
- [26] Chin RFM, Neville BGR, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet*. 2006;368(9):222-9.
- [27] Gurcharran K, Grinspan ZM. The burden of pediatric status epilepticus: Epidemiology, morbidity, mortality, and costs. *Seizure*. 2019;68:3-8.
- [28] Mbodj I, Ndiaye M, Sene F, Salif PS, Sow H, Diagana M, et al. Treatment of status epilepticus in a developing country. *Clin Neurophysiol*. 2000;30(3):165-9.
- [29] Stelzer FG, Bustamante GdO, Sander H, Sakamoto AC, Fernandes RMF. Short-term mortality and prognostic factors related to status epilepticus. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015;73(8):670-5.
- [30] Moghaddasi M, Joodat R, Ataei E. Evaluation of short-term mortality of status epilepticus and its risk factors. *J Epilepsy Res*. 2015;5(1):13.
- [31] Jafarpour S, Hodgeman RM, De MarchiCapeletto C, de Lima MTA, Kapur K, Tasker RC, et al. New-onset status epilepticus in pediatric patients: causes, characteristics, and outcomes. *Pediatric Neurol*. 2018;80:61-9.

Dépistage du risque nutritionnel chez des enfants hospitalisés âgés de moins de cinq ans : Facteurs associés à un risque nutritionnel élevé

Screening for nutritional risk in hospitalized children under the age of five: Predictors of high nutritional risk

Ben RabeH. R ^(1,2), **Mazigh Mrad. S** ^(1,2), **Missaoui. N** ^(1,2), **Babay. A** ⁽²⁾,
Atitallah. S ^(1,2), **Yahyaoui. S** ^(1,2), **Boukhtir. S** ^(1,2)

⁽¹⁾ Université de Tunis El Manar, Faculté de médecine de Tunis

⁽²⁾ Hôpital d'enfants Béchir Hamza, Service de médecine infantile C, Tunis, Tunisie

RÉSUMÉ

Prérequis : Le dépistage du risque nutritionnel (RN) chez l'enfant hospitalisé est important pour instaurer la prise en charge nutritionnelle adéquate et prévenir la détérioration du status nutritionnel de l'enfant au cours de l'hospitalisation.

Objectifs : Evaluer le RN chez l'enfant hospitalisé dans un service de pédiatrie en utilisant le score SRNP, étudier les facteurs associés à un RN élevé chez l'enfant âgé de moins de 5 ans.

Méthodes : Etude prospective, transversale, menée dans un service de pédiatrie sur une période de six mois, ayant inclus des enfants d'âge entre]30 jours-60 mois], hospitalisés pendant une durée \geq six jours. Les données anthropométriques ont été évaluées à l'admission et à la sortie. La consommation alimentaire a été évaluée à l'aide de l'outil fleur. Le score de risque nutritionnel pédiatrique (SRNP) français a été utilisé. Nous avons identifié les facteurs associés à un RN élevé.

Résultats : Nous avons inclus 88 patients. La prévalence de la dénutrition aiguë modérée ou sévère à l'admission était de 9%. La prévalence de la dénutrition aiguë modérée ou sévère à la sortie est passée à 14%. Le RN déterminé par le SRNP était faible, moyen et élevé respectivement dans 32%, 53% et 15% des cas. Les facteurs associés à un RN élevé chez les enfants d'âge \leq 60 mois, étaient : la prématurité, le faible poids de naissance, l'absence d'allaitement maternel, les maladies chroniques, une dyspnée sévère, la fièvre et la présence d'une dénutrition à l'admission. Les enfants qui avaient un RN moyen ou élevé prédit par le SRNP représentaient 68% et les enfants réellement dénutris définis par une perte de poids $>$ 2% représentaient 67% ($p=0,833$).

Conclusion : Le dépistage de la dénutrition à l'admission à l'hôpital ainsi que l'évaluation du RN chez les enfants hospitalisés est indispensable afin qu'une prise en charge nutritionnelle, préventive ou curative puisse être instituée.

Mots clés : Enfant – Hospitalisation – Malnutrition – Risque nutritionnel – État nutritionnel – Score – Dépi

ABSTRACT

Background : Screening for nutritional risk (NR) in hospitalized children is important in deciding the appropriate nutritional care for the patient and preventing the deterioration of the nutritional status of the child during hospitalization.

Aim : To assess the NR in children hospitalized in a pediatric department using the PNRS score and to study the factors associated with a high NR in children under 5 years old.

Auteur correspondant :

DR. RANIA BEN RABEH TRABELSI

Adresse : Université de Tunis El Manar, Faculté de médecine de Tunis / Hôpital d'enfants Béchir Hamza, Service de médecine infantile C, Tunis, Tunisie

Email : raniabenrabeH@gmail.com

Methods: Prospective, cross-sectional study, carried out in a pediatric department over a period of six months, including children aged between [30 days-60 months], hospitalized for a period \geq six days. Anthropometric data were assessed on admission and discharge. Food consumption was assessed using the flower tool. The pediatric nutritional risk score (PNRS) was calculated for all children. We have identified the factors associated with a high RN.

Results: We included 88 patients. The prevalence of moderate or severe acute undernutrition at admission was 9%. The prevalence of moderate or severe acute undernutrition on discharge rose to 14%. The nutritional risk determined by the PNRS was low, medium and high in 32%, 53% and 15% of cases, respectively. The factors associated with a high NR in children aged \leq 60 months were: prematurity, low birth weight, lack of breastfeeding, chronic diseases, severe dyspnea, fever and the presence of undernutrition on admission. Children who had an average or high NR predicted by the PNRS represented 68% and truly undernourished children defined by weight loss $>$ 2% represented 67% ($p=0.833$).

Conclusion : Screening for undernutrition on admission to hospital as well as assessment of nutritional risk in hospitalized children is essential so that nutritional, preventive or curative care can be instituted.

Key words : Child - Hospitalization - Malnutrition - Nutritional risk - Nutritional status - Score - Screening

INTRODUCTION

La dénutrition chez l'enfant représente un problème de santé majeur dans le monde, de par sa fréquence et ses conséquences sur la croissance staturo-pondérale [1,2]. Elle est définie par la Société américaine de nutrition parentérale et entérale (ASPEN) comme un déséquilibre entre les besoins en nutriments et l'apport, entraînant des déficits cumulés en énergie, en protéines ou en micronutriments susceptibles d'affecter la croissance et le développement de l'enfant [3].

La prévalence de la dénutrition est potentiellement élevée chez les enfants hospitalisés et elle a fait l'objet de plusieurs études dans la littérature [4]. Ce problème est encore plus fréquent chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Plusieurs études ont démontré que les enfants de moins de 5 ans présentent un risque plus élevé de développer une dénutrition hospitalière en raison de leurs besoins plus élevés en calories par kilogramme de poids [5,6]. Selon l'ASPEN, la dénutrition hospitalière (DH) est définie comme un déséquilibre nutritionnel qui se produit pendant le séjour à l'hôpital, indépendamment de l'état nutritionnel à l'admission [3]. En pédiatrie, ce problème de la dénutrition hospitalière a fait l'objet de nombreuses discussions ces dernières années, mais il est difficile de déterminer sa prévalence en raison de l'absence de critères diagnostiques standardisés [3].

Le dépistage de la dénutrition à l'admission à l'hôpi-

tal ainsi que l'évaluation du risque nutritionnel chez les enfants hospitalisés dénutris ou non dénutris à l'admission est indispensable afin qu'une prise en charge nutritionnelle, préventive ou curative puisse être instituée pour prévenir l'installation d'une DH. En Tunisie, la prévalence de la dénutrition hospitalière est inconnue et aucune stratégie de dépistage et de prévention n'est mise en place.

L'objectif du dépistage du risque nutritionnel est de prévenir la détérioration de l'état nutritionnel de l'enfant hospitalisé. Un score du risque nutritionnel pédiatrique (SRNP) a été établi en 2000 en France pour identifier les enfants à risque de dénutrition au cours de l'hospitalisation [7]. Ce score n'a pas été utilisé en Tunisie.

Les objectifs de notre travail étaient d'évaluer le risque nutritionnel (RN) chez des enfants âgés de moins de cinq ans hospitalisés dans un service de pédiatrie en utilisant le score SRNP, d'étudier les facteurs associés au risque nutritionnel et de déterminer la prévalence de la dénutrition hospitalière dans cette population.

PATIENTS ET MÉTHODES

Nous avons mené une étude prospective, transversale, descriptive et analytique dans le service de médecine infantile C de l'hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis sur une période de six mois, du 1er avril 2018 au 31 septembre 2018.

Nous avons inclus tous les enfants âgés entre 30 jours et 60 mois ([30 jours-60mois]) et hospitalisés au service pendant une durée supérieure ou égale à six jours. Nous n'avons pas inclus les enfants présentant une déshydratation ou un syndrome œdémateux à l'admission, les enfants ayant séjourné en réanimation pédiatrique, les enfants grabataires ayant une encéphalopathie profonde vue la difficulté de la réalisation des mesures anthropométriques et les enfants abandonnés et orphelins. Nous avons exclus les enfants sortis contre avis médical ou évadés, les enfants transférés aux autres services (chirurgie, orthopédie...), les enfants décédés au cours de l'hospitalisation et les enfants sans consentement préalable.

Les données ont été recueillies selon une fiche incluant les données épidémiologiques, les antécédents pathologiques familiaux et personnels de l'enfant, l'histoire alimentaire de l'enfant, les données anthropométriques à l'admission : poids, taille, indice de masse corporelle (IMC), indice de Waterlow, les motifs d'hospitalisation, le calcul du SRNP, la durée d'hospitalisation et les données anthropométriques à la sortie.

Nous avons utilisé le même pèse-bébé électronique (précision de 10g près) pour tous les enfants ayant un poids inférieur à 12 kg. Le même pèse-personne mécanique à colonne (DETECTO) (précision de 100 g près) a été utilisé pour les enfants avec un poids supérieur à 12 kg. Les deux pesées ont été calibrées avant chaque utilisation. Toutes les mesures ont été

réalisées par le même médecin. Pour les nourrissons la mesure de la taille a été effectuée en position couchée en décubitus dorsal moyennant une toise en bois, par deux opérateurs. Pour les enfants âgés de plus de deux ans, nous avons utilisé une règle graduée murale.

1. Évaluation de l'état nutritionnel :

Nous avons calculé l'indice de masse corporelle (IMC) qui est le rapport du poids (en kg) sur la taille au carré (en m), l'indice de Waterlow qui est le rapport du poids mesuré sur le poids attendu pour la taille (P/PAT) et le rapport de la taille mesurée sur la taille attendue pour l'âge (T/TA).

Dans notre étude, le rapport P/PAT a été utilisé pour évaluer l'état nutritionnel des enfants âgés de moins de 60 mois [8-10]. Les indicateurs de l'état nutritionnel ont été exprimés en utilisant le système de classification z-score (écarts types). Ce système permet d'exprimer la valeur anthropométrique sous la forme d'un nombre d'écarts types inférieurs ou supérieurs à la moyenne ou à la valeur médiane de référence [10]. Nous avons évalué l'état nutritionnel de nos malades selon la classification proposée par l'OMS en se basant sur les écarts types [11,12].

Tableau 1 : Classification de l'état nutritionnel des enfants d'âge ≤ 60 mois selon les données de l'organisation mondiale de la santé (OMS)

Dénutrition aigue	Sévère	Modérée	Légère	Absente
z-score P/PAT	$z < -3$	$-3 < z < -2$	$-2 < z < -1$	$-1 < z < 2$
Dénutrition chronique	Sévère	Modérée	Légère	Absente
z-score T/TA	$z < -3$	$-3 < z < -2$	$-2 < z < -1$	$-1 < z < 2$

Le surpoids a été défini par un z-score BMI entre 2 et 3 et l'obésité a été définie par un z-score BMI > 3 . Dans cette étude, nous avons évalué l'état nutritionnel des enfants inclus dans l'étude à l'admission et à la sortie : mesure du poids, mesure de la taille, calcul des z-scores pour les indicateurs nutritionnels.

2. Définition de la dénutrition hospitalière :

Nous avons utilisé les trois définitions de la DH proposées dans la littérature, qui sont la perte absolue du poids durant l'hospitalisation par rapport au poids mesuré à l'admission [13], la perte de poids à la sortie de l'hôpital supérieure à 2% du poids mesuré à l'admission [7] et la diminution du z-score du P/PAT par rapport à l'admission $\geq 25\%$ [5].

Dans notre étude, nous avons évalué la prévalence de la DH en se basant sur ces trois critères. Nous avons calculé les z-scores des différents indicateurs de l'état nutritionnel à l'aide du logiciel « **WHO ANTHRO** » (version 3.2.2, Janvier 2011). Ce logiciel a été téléchargé gratuitement du site officiel de l'OMS.

3. Score du risque nutritionnel pédiatrique (SRNP) :

Nous avons évalué le risque nutritionnel par le calcul du (SRNP). Ce score a été développé par Sermet-Gaudelus et al à l'hôpital Necker au terme d'une étude prospective ayant inclus 296 enfants

hospitalisés. Ce score prend en considération le risque lié à la pathologie causale (pathologie mineure: 0 point, moyenne: 1 point, sévère: 3 points) et le risque lié aux facteurs associés qui sont la présence d'une douleur modérée ou intense (1 point) et une capacité d'alimentation inférieure à 50% par rapport à la ration normale (1 point). La valeur du SRNP varie entre zéro et cinq points. Le risque nutritionnel est faible si le SRNP est nul, le risque nutritionnel est moyen pour un SRNP entre 1 et 2 et il est élevé pour un SRNP entre 3 et 5. Le SRNP propose également un schéma de prise en charge en fonction du niveau de risque nutritionnel [7].

4. Évaluation de la consommation alimentaire :

Nous avons estimé l'apport alimentaire reçu par l'enfant en utilisant l'outil Fleur (Figure 1).



Figure 1 : L'outil fleur utilisé pour évaluer la consommation alimentaire de enfants inclus dans notre étude

Cet outil a été développé par l'hôpital d'Enfance de Lausanne [14]. La Fleur est divisée en cinq parties représentant chacune un jour différent. Le centre de la Fleur représente le petit déjeuner, les grands pétales indiquent les repas de midi et du soir et les petits pétales évoquent les différentes collations. A chaque repas, le médecin responsable de l'étude et l'enfant ou sa maman colorient la portion consommée en partant de l'intérieur de la Fleur vers l'extérieur. Aucune distinction n'est faite selon le type d'aliment consommé. Pour les enfants chez qui une dénutrition modérée ou sévère a été diagnostiquée à l'admission, nous avons calculé le SRNP à J3 d'hospitalisation. Pour ce groupe l'évaluation de la consommation alimentaire a été réalisée J1 et J2 d'hospitalisation. Pour les enfants non dénutris à l'admission, nous avons calculé le SRNP à J6 d'hospitalisation. Pour ce groupe l'évaluation de la consommation alimentaire a été réalisée de J1 à J5 d'hospitalisation.

5. Évaluation de la douleur :

Pour évaluer la douleur nous avons utilisé l'échelle de douleur et d'inconfort du nouveau-né (EDIN) pour les nourrissons entre un mois et neuf mois.

Cette échelle a été élaborée et validée pour le nouveau-né à terme et elle est utilisable jusqu'à 6 à 9 mois pour mesurer un état douloureux prolongé (lié à une maladie ou à la répétition fréquente de gestes invasifs). L'échelle OPS (Objective Pain Scale) a été utilisée pour les enfants entre neuf mois et 3 ans et l'échelle de Wong-Baker pour les enfants entre trois ans et cinq ans [15].

6. Étude statistique :

Les données ont été saisies et analysées au moyen du logiciel SPSS version 20. La comparaison de deux variables qualitatives a été effectuée par le test de chi-deux de Pearson et en cas de non validité de ce test, par le test exact de Fischer. Nous avons analysé l'association entre les différents items étudiés (variables) et le risque nutritionnel. Nous avons identifié des facteurs associés d'une façon statistiquement significative à un RN élevé en calculant l'Odds ratio (OR). Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à un $p \leq 0,05$.

RESULTATS :

Au terme de notre étude menée sur six mois, nous avons inclus 88 patients répartis en 48 garçons et 40 filles. L'âge moyen était de $21,3 \pm 19$ mois [38 jours - 60 mois] et la médiane d'âge était de 13 mois. Les nourrissons âgés entre [1- 24 mois] représentaient 68% (60/88) et les enfants d'âge [24- 60 mois] représentaient 32% (28/88). Des antécédents de faible poids de naissance, de prématurité, de petit pour l'âge gestationnel et de macrosomie étaient respectivement retrouvés dans 15 (17%), 13 (15%), 10 (11%) et 9 (10%) cas. Vingt trois/88 (26%) n'ont pas eu d'allaitement maternel (AM). La durée moyenne d'AM était de $7,7 \pm 6,7$ mois [1 - 26 mois]. La médiane était de 5 mois. Quatorze/88 (16%) sont encore sous alimentation lactée exclusive. L'âge moyen de la diversification alimentaire était de $6,2 \pm 2,8$ mois [3 - 24 mois]. La médiane était de 6 mois. Parmi les enfants inclus 26/88 (30%) avaient des maladies chroniques à l'admission : cardiopathie congénitale (n=7) ; épilepsie/encéphalopathie sans infirmité motrice cérébrale (n=5) ; asthme (n=4) ; hépatopathie chronique (n=3) ; drépanocytose (n=3) ; mucoviscidose (n=2) ; uropathie malformative (n=2).

La dyspnée aiguë et les crises d'asthme, étaient les motifs de l'hospitalisation dans 30/88 cas (34%), suivie par les états fébriles dans 13/88 cas (15%). Les gastroentérites aiguës occupaient la troisième place (12/88) (14%). Parmi les enfants inclus dans l'étude 54/88 (61%) avaient une anémie qui était ferriprive dans 93% des cas (50/54).

1. Évaluation de l'état nutritionnel à l'admission :

À l'admission 54 patients (62%) étaient non dénutris, 22 (25%) patients avaient une dénutrition aiguë, neuf (10%) patients étaient en surpoids et trois (3%) étaient obèses. Parmi les 26 enfants qui avaient une dénutrition aiguë, 10 (11%) avaient une dénutrition chronique (un retard de croissance). La moyenne du z-score du P/PAT était de $0,08 \pm 1,94$

[$-4,68 - 7,08$]. L'IMC moyen était de $16,1 \pm 2,8$ Kg/m² [11 - 28,2]. La moyenne du z-score de l'IMC était de $-0,11 \pm 1,91$ [$-4,39 - 6,67$].

Pour les enfants qui avaient une dénutrition sévère à l'admission (N=5), un bilan étiologique a été réalisé au cours des 48 premières heures d'hospitalisation et une nutrition entérale à débit continu a été entamée à partir de J3 d'hospitalisation.

2. Évaluation de la consommation alimentaire :

La consommation alimentaire moyenne était de $50,4\% \pm 30,4\%$ de la ration recommandée. Parmi les enfants inclus 40/88 (45%) avaient une consommation moyenne inférieure à 50%.

La figure 2 représente l'évaluation de la consommation alimentaire chez les enfants non dénutris à l'admission de J1 à J5 d'hospitalisation et chez les enfants dénutris à l'admission J1 et J2 d'hospitalisation.

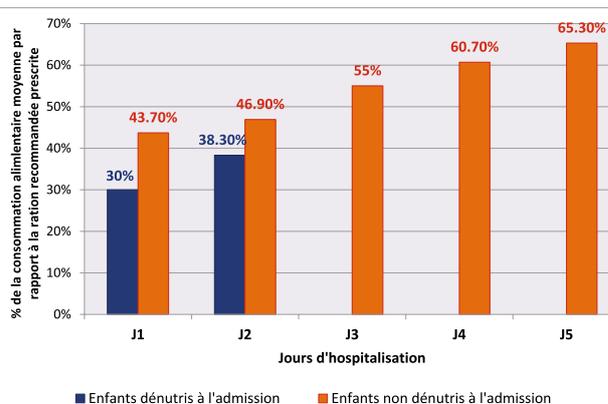


Figure 2 : Consommation alimentaire moyenne de J1 à J5 d'hospitalisation chez les enfants non dénutris à l'admission en J1 et J2 d'hospitalisation et chez les enfants dénutris à l'admission

La consommation alimentaire moyenne la plus faible a été constatée le premier jour d'hospitalisation dans les deux groupes (enfants dénutris et non dénutris). La consommation alimentaire moyenne journalière augmentait au cours de l'hospitalisation.

3. Calcul du score de risque nutritionnel pédiatrique

Le SRNP a été calculé pour tous les enfants inclus respectivement à J3 et J6 d'hospitalisation pour les enfants dénutris à l'admission et non dénutris. Le risque nutritionnel était faible dans 28 cas (32%), moyen dans 47 cas (53%) et élevé dans 13 cas (15%). La répartition des enfants inclus dans l'étude selon l'état nutritionnel initial à l'admission et le risque nutritionnel est résumée dans le tableau II.

Tableau 2 : Répartition des enfants inclus dans l'étude selon l'état nutritionnel à l'admission et le risque nutritionnel calculé par le SRNP

SRNP	Etat nutritionnel à l'admission				Total N=88(%)
	Dénutrition absente/ légère (N=68)	Dénutrition modérée (N=3)	Dénutrition sévère (N=5)	Surpoids/ obésité (N=12)	
Faible	25	-	-	3	28 (32%)
Moyen	36	-	2	9	47 (53%)
Élevé	7	3	3	-	13 (15%)

SRNP : Score du Risque Nutritionnel Pédiatrique

4. Facteurs associés à un risque nutritionnel élevé :

Un RN élevé était plus fréquent chez les enfants nés prématurés ou ayant un faible poids de naissance, les enfants porteurs d'une maladie chronique, les enfants non allaités au sein, les enfants dénutris à l'admission à l'hôpital et les enfants présentant une dyspnée sévère ou une fièvre évoluant depuis plus que trois jours à l'admission. Le tableau III résume l'étude des facteurs associés au risque nutritionnel élevé.

Tableau 3 : Etude des facteurs associés au risque nutritionnel élevé

Facteurs	RN élevé N=13(%)	RN faible ou moyen N=75(%)	p	OR IC95%
Prématurité N=13	7 (54)	6 (8)	<10 ⁻³	11,73 [2,73 – 65, 35]
Faible poids de naissance N=15	6 (46)	9 (12)	0,007	6,09 [1,37 – 27,24]
Absence d'AM N=23	7 (54)	16 (21)	0,034	4,21 [1,05 – 17,61]
Age ≤ 24 mois N=60	9 (69)	51 (68)	0,545	-
Age > 24 mois N=28	6 (46)	22 (29)		
Enfant avec une maladie chronique N=26	9 (69)	17 (23)	0,001	7,45 [1,81 – 37,41]
Dyspnée sévère N=10	4 (31)	6 (8)	0,037	4,97 [0,86 – 26,20]
Fièvre* N=13	5 (38)	8 (11)	0,021	5,09 [1,05 – 23,57]
Enfant dénutri** à l'admission N=8	5 (38)	3 (4)	0,001	14,15 [2,28 – 109,20]

RN : Risque Nutritionnel ; AM : Allaitement maternel ; *La présence d'une fièvre à l'admission pendant une durée ≥ 3 jours ; **Enfants présentant une dénutrition modérée ou sévère à l'admission

• Relation entre le risque nutritionnel et la durée de l'arrêt de l'alimentation orale ou entérale (durée de perfusion intraveineuse) :

La durée moyenne de l'arrêt de l'alimentation orale ou entérale était de 37,8±31,9 heures [12 – 144 heures] avec une médiane de 24 heures. La courbe de survie Kaplan Meier de la figure 3, représente la probabilité d'un risque nutritionnel élevé (probabilité d'évènement ou incidence cumulée) en fonction de la durée de l'arrêt de l'alimentation orale/entérale ou durée de la perfusion intraveineuse en heures, chez les enfants d'âge inclus dans notre étude.

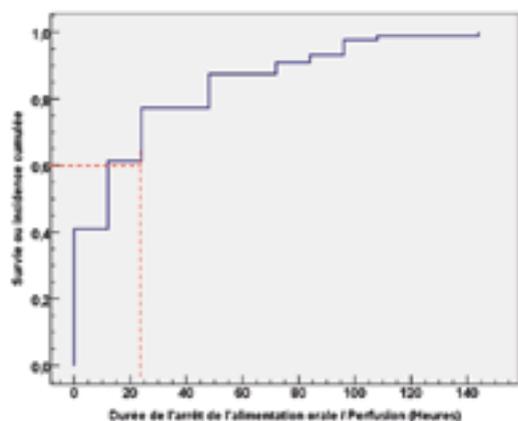


Figure 3 : Courbe de survie Kaplan Meier représentant la probabilité de la dénutrition hospitalière (incidence cumulée) en fonction de la durée de l'arrêt de l'alimentation orale/entérale ou durée de la perfusion intraveineuse en heures

Selon cette courbe, la probabilité d'un risque nutritionnel élevé à l'hôpital dépassait 60% lorsque la durée d'arrêt de l'alimentation orale/entérale dépassait les 24 heures (ligne rouge discontinue).

• Relation entre le risque nutritionnel et la durée d'hospitalisation :

La durée moyenne d'hospitalisation était de 11,3±7,9 jours [6 – 60 jours]. La durée moyenne d'hospitalisation dans le groupe des enfants ayant un risque nutritionnel élevé était de 17,7±16,9 jours versus 10,4±5,5 jours dans le groupe des enfants ayant un RN moyen ou faible (p=0,005). La courbe de survie Kaplan Meier de la figure 4, représente le risque de dénutrition hospitalière (probabilité d'évènement ou incidence cumulée) en fonction de la durée d'hospitalisation en jours.

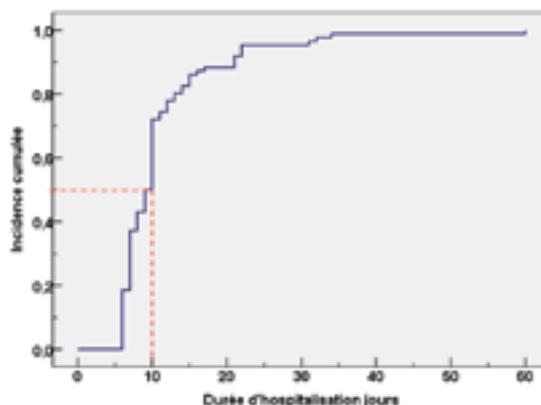


Figure 4 : Courbe de survie Kaplan Meier représentant le risque de dénutrition hospitalière (incidence cumulée) en fonction de la durée d'hospitalisation en jours

Cette courbe montre que la probabilité de dénutrition à l'hôpital était de 50% pour une durée d'hospitalisation de 10 jours (ligne rouge discontinue).

5. Evaluation de l'état nutritionnel à la sortie :

Une perte pondérale a été constatée chez 63/88 enfants (72%). La perte moyenne du poids était de 781,2 ± 613,5 g [100g – 3000g]. Une perte pondérale ≥ 2% du poids initial, a été objectivée chez 59/88 enfants (67%). Une dénutrition aiguë a été constatée à la sortie chez 31/88 enfants (35%). L'évolution du status nutritionnel des enfants inclus dans notre étude est représentée dans la figure 5.

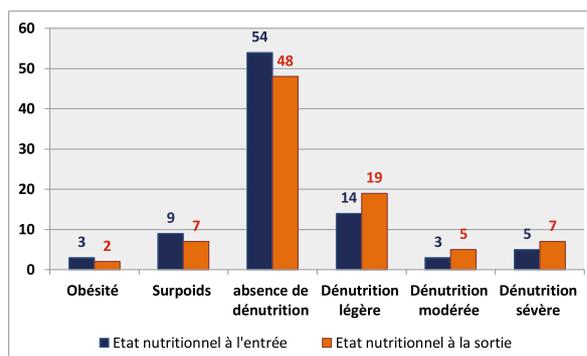


Figure 5 : Répartition des enfants inclus dans l'étude selon l'état nutritionnel à l'entrée et à la sortie

La moyenne du z-score du P/PAT à la sortie était de $-0,5 \pm 2,16$ $[-5,60 - 7,28]$. La baisse du z-score du P/PAT a été constatée dans 63/88 cas (72%). Une baisse du z-score du P/PAT $\geq 25\%$, a été notée chez 54/88 enfants (61%). Parmi les enfants qui avaient un RN élevé prédit par le SRNP, 82% ont acquis une dénutrition hospitalière. Parmi les enfants qui avaient un RN moyen prédit par le SRNP, 66% ont acquis une dénutrition hospitalière. Le tableau IV résume la répartition des enfants inclus dans l'étude selon le RN et l'évolution du rapport P/PAT au cours de l'hospitalisation.

Tableau 4 : Répartition des enfants inclus dans l'étude selon le risque nutritionnel et l'évolution du rapport P/PAT au cours de l'hospitalisation

Risque nutritionnel	Pas de baisse du z-score P/PAT	Baisse du z-score P/PAT < 25%	Baisse du z-score P/PAT $\geq 25\%$
Faible N=28 (%)	11 (39)	5 (18)	12 (43)
Moyen N=47 (%)	12 (25)	4 (9)	31 (66)
Elevé N=13 (%)	2 (15)	0 (0)	11 (82)
Total N=88 (%)	25 (29)	9 (10)	54 (61)

DISCUSSION :

L'enfant hospitalisé est à risque de développer une dénutrition en milieu hospitalier. Cette DH a un impact significatif sur l'évolution de la maladie, la survenue de complications et sur la durée de l'hospitalisation. D'où l'importance du dépistage du risque nutritionnel chez l'enfant hospitalisé. Notre étude avait pour objectif principal d'évaluer le risque nutritionnel (RN) en utilisant le score SRNP chez des enfants âgés de moins de cinq ans hospitalisés dans un service de pédiatrie dans un centre hospitalo-universitaire spécialisé en médecine infantile et qui offre des services médicaux de niveaux tertiaires. Cette étude a permis également d'identifier des facteurs associés à un RN élevé. Néanmoins notre étude présente certaines limites. Dans notre étude nous nous sommes limités à prendre les paramètres anthropométriques à l'admission et à la sortie, il aurait été plus intéressant de les mesurer quotidiennement pour savoir exactement à quel moment de l'hospitalisation l'enfant commence à perdre du poids. Le score SRNP utilisé pour évaluer le risque nutritionnel a été établi en France et n'a pas été validé en Tunisie et n'est pas forcément adapté au contexte tunisien. La période de l'étude était limitée à six mois (du mois d'avril au mois de septembre) vue la difficulté de la réalisation de cette étude notamment pour le recueil des données concernant la consommation alimentaire et l'évaluation de la douleur. En dehors de cette période, la capacité du service est dépassée par les hospitalisations pour bronchiolite aiguë. Cependant notre étude était la première étude pédiatrique tunisienne, qui a utilisé le score de risque nutritionnel pédiatrique, simple et pratique (SRNP), établi en France, qui permet d'intervenir à temps pour identifier les enfants à risque et prévenir ainsi la dénutrition hospitalière.

1. Prévalence de la dénutrition à l'admission à l'hôpital :

Dans notre étude, la prévalence de la dénutrition aiguë modérée ou sévère à l'admission chez les enfants âgés de moins de 5 ans, était de 9%. Cette prévalence est variable dans le monde allant de 5% pour la dans les pays développés jusqu'à 50% dans les pays en développement [16-18]. La prévalence varie d'une étude à une autre en fonction du paramètre utilisé pour évaluer l'état nutritionnel ; certaines études ont utilisé l'indice de Waterlow d'autres ont utilisé les z-scores du BMI ou du P/PAT. En Europe, la prévalence de la dénutrition aiguë chez l'enfant hospitalisé variait entre 7,5% et 17% au cours des cinq dernières années [19,20].

Dans une étude réalisée en Corée de sud, la prévalence de la dénutrition aiguë chez les enfants hospitalisés était de 22% contre 12% chez les adultes [21]. La vulnérabilité des enfants à la dénutrition est expliquée par l'importance des dépenses énergétiques nécessaires à la croissance et les réserves énergétiques limitées à cette tranche d'âge.

2. Prévalence de la dénutrition hospitalière :

Dans notre étude, nous avons évalué la prévalence de la DH en utilisant trois définitions. Cette prévalence était de 72% en considérant la perte absolue du poids au cours de l'hospitalisation. Elle était de 67% en considérant une perte pondérale plus que 2% du poids initial. Et elle était de 61% en considérant comme définition de la DH « la diminution de la valeur de z-score de 25 % ou plus du P/PAT par rapport au z-score de l'admission ». Cette dernière définition est la plus récente et elle présente des points forts par rapport aux deux autres définitions [22,23]. Elle ne surestime pas la prévalence, puisque en considérant le critère perte de poids au cours de l'hospitalisation pour définir la DH, la prévalence s'élevait à 72%. En outre, le z-score est l'outil le plus précis pour détecter une détérioration de l'état nutritionnel selon les recommandations de l'OMS [9]. La DH associe deux mécanismes principaux : une augmentation des besoins de l'enfant hospitalisé par augmentation de la dépense énergétique et du catabolisme protéique d'une part et une réduction des apports alimentaires d'autre part [24,25].

La prévalence de la DH varie d'une série à une autre vue la diversité des définitions et l'absence d'un marqueur biochimique permettant de confirmer le diagnostic de la DH [26]. Néanmoins, elle reste élevée, entre 20-50%, selon les études les plus récentes [27,28] et ceci quel que soit le critère utilisé. En outre dans notre étude, nous avons constaté une augmentation de la prévalence de la dénutrition aiguë modérée ou sévère de 9% à l'admission à 14% en fin de séjour. Ce résultat est proche de celui trouvé dans une étude prospective menée dans un centre pédiatrique tertiaire à Londres par Pichler et al avec passage de taux de la dénutrition aiguë de 27% à l'admission à 32% à la sortie [18].

3. Les facteurs associés à un risque nutritionnel élevé :

De nombreux facteurs contribuent à la détérioration du statut nutritionnel de l'enfant hospitalisé. Ces facteurs sont associés à un RN élevé.

• La prématurité

Dans notre série, la prématurité était associée à un RN élevé chez les enfants d'âge ≤ 60 mois ($p < 10^{-3}$). Ceci peut être expliqué par la fragilité à court et à long terme des prématurés par rapport à la population générale. Ce résultat a été décrit dans une étude menée par Gerbaud-Morlaes en 2016 où la prématurité était associée à un risque élevé de dénutrition en situation préopératoire [29].

• L'allaitement maternel :

Dans notre travail, l'absence d'AM était un facteur associé à un risque nutritionnel élevé chez les enfants d'âge ≤ 60 mois ($p = 0,034$). En effet 54% des enfants ayant un RN élevé n'étaient pas ou n'ont pas été allaités au sein versus 21% des enfants ayant un RN faible ou moyen. L'AM présenterait un facteur protecteur. En effet selon certaines études, des biomarqueurs présents dans le lait maternel sont responsables des bienfaits à court et à long termes à savoir : une bonne croissance, un équilibre immunitaire et une programmation nutritionnelle équilibrée et durable dans le temps [30].

• Les maladies chroniques :

Environ le tiers (30%) des malades inclus dans notre étude étaient porteurs d'une maladie chronique. Les maladies chroniques étaient significativement associées à RN élevé ($p = 0,001$). Les maladies chroniques étaient dominées par les cardiopathies congénitales, les pathologies neurologiques et respiratoires. Cette constatation peut être expliquée par les hospitalisations fréquentes de ces enfants, la polymédication, et par la sévérité de la pathologie sous-jacente et son retentissement sur l'état nutritionnel d'une façon chronique. Ce résultat est comparable à celui trouvé dans une étude faite par Joosten KFM et Hulst JM qui ont montré que parmi les enfants hospitalisés, ceux atteints d'une maladie chronique avaient un risque plus élevé de dénutrition hospitalière [31].

• L'état nutritionnel initial à l'admission à l'hôpital :

Dans notre étude, la présence d'une dénutrition modérée ou sévère à l'admission était un facteur associé à un RN élevé ($p = 0,001$). Les données relatives à la relation entre l'état nutritionnel initial et la perte de poids pendant le séjour à l'hôpital sont multiples et diverses dans la littérature. Une étude Italienne a révélé que les enfants dénutris à l'admission avaient perdu plus de poids à la sortie que ceux dont l'état nutritionnel était meilleur à l'admission [5]. Différentes hypothèses peuvent expliquer ce phénomène. Selon Cao et al et Askegard et al, la dénutrition entraîne une augmentation de la comorbidité pouvant allonger le séjour à l'hôpital [32,33]. Jones et al suggèrent que la dénutrition entraîne une altération des mécanismes de défense immunitaires

conduisent à une augmentation du taux d'infection et de comorbidités [34].

• Les signes fonctionnels

Une relation de cause-à-effet existe entre la dénutrition et la maladie. En effet la maladie entraîne et/ou aggrave la dénutrition, la dénutrition aggrave la maladie et limite l'efficacité des traitements [35].

Dans notre étude, la dyspnée sévère était un facteur significativement associé à un risque nutritionnel élevé ($p = 0,037$). En effet 31% des enfants ayant un RN élevé avaient une dyspnée sévère à l'admission versus 8% des enfants ayant un RN faible ou moyen. Cette constatation est conforme à celle trouvée par A. Hubert dans une étude menée en France dans un milieu de soins intensifs où la dyspnée était le seul facteur de risque de l'acquisition d'une dénutrition hospitalière [36].

Ce résultat pourrait être expliqué d'une part, par le fait que la dyspnée est associée à une augmentation du travail des muscles respiratoires et elle est responsable d'une hypoxie ce qui entraîne une augmentation de la dépense énergétique. D'autre part, les enfants dyspnéiques sont souvent mis à jeun pendant une certaine période. L'arrêt de l'alimentation est un facteur qui contribue à la constitution d'une dénutrition à l'hôpital. Notre étude a montré que la probabilité d'un risque nutritionnel élevé dépassait 60% lorsque la durée d'arrêt d'alimentation orale ou entérale dépassait 24 heures. Il a été rapporté que tout motif affectant la prise alimentaire habituelle de l'enfant, quantitativement ou qualitativement, durant son hospitalisation affecterait automatiquement son état nutritionnel [37].

• La durée du séjour hospitalier :

Dans notre série, nous avons trouvé que le risque ou la probabilité d'acquisition d'une dénutrition à l'hôpital était d'environ de 50% pour une durée d'hospitalisation de 10 jours dans la population étudiée. La durée d'hospitalisation était significativement plus prolongée chez les enfants ayant un RN élevé. Plusieurs études ont montré une corrélation entre la durée de l'hospitalisation et l'installation de la DH. Cette relation a été démontrée par Rocha et ses collaborateurs [38] et dans une autre étude menée par Ferreira et al. [39] qui ont signalé qu'une hospitalisation prolongée est liée à une perte de poids. Ceci pourrait être expliqué par plusieurs facteurs liés à l'environnement hospitalier dans lequel l'enfant perd ses repères habituels, la séparation de la famille qui affecte profondément la prise alimentaire, la réalisation d'exams douloureux imposant parfois le jeûne ou dont les horaires interfèrent avec ceux des repas, la douleur physique et psychique, la multiplication des intervenants...

• Diminution de la consommation alimentaire :

Dans notre série, nous avons utilisé l'outil « fleur » pour évaluer la consommation alimentaire des enfants hospitalisés. Cet outil a été élaboré en 2010. Il requiert la participation active des enfants qui co-

lorent proportionnellement les pétales de la Fleur en fonction des portions consommées. La fleur est interprétée par la suite par l'équipe hospitalière quotidiennement pendant 5 jours consécutifs. L'intervention des diététiciennes est demandée si la zone non colorée dépasse les 50%. A notre connaissance, cet outil a été utilisé pour la première fois en Tunisie chez l'enfant hospitalisé pour évaluer la consommation alimentaire journalière. Les avantages de cet outil : il est simple et ludique. L'inconvénient principal est la nécessité d'un enfant coopérant d'âge scolaire pour les enfants avant l'âge scolaire, il est préconisé de remplir la fleur par la maman, c'est ce qui a été fait dans notre étude [14]. Dans notre étude nous avons constaté que la consommation alimentaire était meilleure chez les enfants non dénutris à l'admission et qu'elle s'améliorait au cours de l'hospitalisation. Le taux le plus faible a été constaté le premier jour d'hospitalisation puisque l'enfant vient d'être séparé de son milieu familial, il a peur de l'environnement hospitalier et il refuse de manger. En plus, le premier jour d'hospitalisation l'état clinique initial de l'enfant impose souvent à l'équipe soignante d'arrêter l'alimentation orale à cause d'une dyspnée sévère, d'une intolérance digestive ou d'un état septique ... et de mettre en place une perfusion intraveineuse.

4. Les scores pédiatriques de dépistage du risque nutritionnel

Tout score conçu pour le dépistage nutritionnel en pédiatrie doit être simple, rapide, reproductible et ayant une sensibilité et une spécificité satisfaisantes [40]. Plusieurs scores pédiatriques de dépistage de risque nutritionnel validés se sont révélés efficaces pour identifier les enfants présentant un risque de développement de dénutrition [41]. Dans notre étude nous avons utilisé le score SRNP (score de risque nutritionnel pédiatrique) ou Pediatric Nutritional risk score (PNRS).

• Pediatric Nutritional risk score (PNRS)

Ce score a été élaboré en 2000, par Sermet-Gaudelus et Poisson-Salomon en se basant sur la perte de poids >2% comme critère d'identification des sujets à risque nutritionnel élevé. Ce score prend en compte la gravité de la pathologie, la douleur et la réduction de l'apport alimentaire de plus que 50%. Les pathologies ont été classées en trois grades de sévérité en se basant sur la classification de la société américaine de pédiatrie et l'association diététique américaine [7].

• Nutritional Risk Score (NRS)

Il a été développé par Reilly et al. en 1995. Il prend en considération le P/PAT chez les enfants, la consommation de nourriture (appétit et capacité de manger) et les facteurs de stress (effet de l'état de santé et de la douleur sur les besoins nutritionnels). Le score était reproductible et applicable à la fois aux adultes et aux enfants. Néanmoins, certaines pré-occupations peuvent être soulevées quant à la vali-

dité du NRS chez les enfants de moins de trois ans en raison de la difficulté d'évaluer la douleur dans ce groupe [42].

• Subjective global assessment (SGA)

Il a été élaboré par Detsky et al en 1987 pour tous les patients hospitalisés. Il est composé des items suivants: les antécédents de perte de poids et/ou de modification de l'apport alimentaire, les symptômes gastro-intestinaux, la capacité fonctionnelle, la demande métabolique liée à la maladie sous-jacente et un examen physique axé sur la présence d'une fonte musculaire et d'œdème.

Secker et Jeebhoy ont validé ce score pour les enfants hospitalisés ayant subi une chirurgie en 2007. Une corrélation a été observée entre les enfants dénutris et un risque plus élevé de développer des complications nutritionnelles et des hospitalisations prolongées. Une étude brésilienne utilisant le SGA pour des enfants atteints d'une maladie aiguë avait mis en évidence une association entre ce score et les données anthropométriques sans avoir une relation avec la durée du séjour à l'hôpital [43].

• Screening Tool for the Assessment of Malnutrition Pediatrics (STAMP)

Le (STAMP) a été mis en place au Royaume-Uni en 2004 et évalué en 2007. Trois facteurs ont été pris en compte: le diagnostic, l'apport nutritionnel, ainsi que le poids et la taille. Le risque est ensuite classé en risque faible, moyen et élevé [44].

• Pediatric Yorkhill Malnutrition Score (PYMS)

Au Royaume-Uni, le score de dénutrition de Yorkhill (PYMS) a été élaboré par Gerasimidis pour le dépistage de risque nutritionnel. Il utilisait quatre facteurs pour le dépistage: l'indice de masse corporelle, antécédent de perte pondérale récente, modification de la prise alimentaire et l'impact de la pathologie aiguë sur l'état nutritionnel [45].

• Screening Tool for Risk Of impaired Nutritional Status and Growth (STRONG kids)

Publié par la Société néerlandaise de pédiatrie en 2009. Ils ont utilisé quatre facteurs pour l'évaluation nutritionnelle : la sévérité de la maladie, l'apport /la perte nutritionnelle, la perte/le gain de poids insuffisant, et une note de 0 à 2 a été attribuée [46]. PYMS ainsi que STRONG kids ont proposé une intervention nutritionnelle pour chaque niveau de risque.

• Pediatric nutrition screening tool (PNST)

Cet outil est basé sur quatre questions simples auxquelles l'enfant hospitalisé répond par oui ou non. Ces questions concernent une perte récente de poids, une prise de poids insuffisante au cours des derniers mois, une mauvaise prise alimentaire au cours des dernières semaines, un gain ou une perte pondérale évidente. Deux réponses affirmatives peuvent identifier les patients à risque. Le PNST est peut-être le score de risque nutritionnel le plus facile à utiliser. Cependant, les données de fiabilité et

de reproductibilité sont limitées [47]. Dans notre étude nous avons démontré que les enfants qui avaient un RN moyen ou élevé prédit par le SRNP représentaient 68% (60/88) et les enfants réellement dénutris définis par une perte de poids > 2% représentaient 67% (59/88) ($p=0,833$). Ainsi le nombre réellement observé des enfants dénutris était très proche du nombre d'enfants dénutris prédit par le score. Donc ce score est bien calibré et il est fiable. Il pourrait être utilisé dans la pratique courante du pédiatre tunisien à l'hôpital.

CONCLUSION :

Les résultats trouvés dans notre étude sur la prévalence de la dénutrition hospitalière suggèrent que les équipes médicale, paramédicale et nutritionnelle ne reconnaissent pas encore suffisamment les enfants à risque nutritionnel et qu'un soutien nutritionnel spécifique n'est pas utilisé systématiquement. Plusieurs études ont également mis en évidence cette insuffisance de prise en charge initiale dans plusieurs pays du monde.

Cette étude malgré ces limites, a le mérite d'être la première, à notre connaissance, à évaluer la prévalence de la dénutrition hospitalière et à dresser un état des lieux pour souligner les insuffisances dans la prise en charge nutritionnelle des enfants hospitalisés dont témoigne la prévalence élevée de la dénutrition acquise à l'hôpital dans notre série.

Le soutien nutritionnel de l'enfant hospitalisé est essentiel pour prévenir les complications, raccourcir la durée du séjour à l'hôpital et doit faire partie de la prescription médicale initiale en collaboration avec la diététicienne.

Notre étude a montré que tous les enfants quel que soit leurs états nutritionnels à l'admission étaient à risque de détérioration nutritionnelle avec une vulnérabilité particulière de ceux déjà dénutris.

Ce que nous recommandons alors est de mettre des actions d'amélioration en commençant par une bonne évaluation clinique de l'état nutritionnel de chaque enfant hospitalisé durant les premières 48 heures. Notre étude a montré, tel qu'il est validé dans la littérature, que nous pouvons grâce à des actions simples et peu coûteuses dépister d'une façon précoce les enfants à risque nutritionnel afin d'intervenir pour prévenir la dénutrition à l'hôpital. Nous recommandons également la promotion de l'allaitement maternel notamment chez les prématurés et les nouveau-nés avec faible poids de naissances qui se sont révélés plus vulnérables à la dénutrition hospitalière.

REFERENCES

- [1] Hankard R, Colomb V, Piloquet H, Bocquet A, Bresson J-L, Briend A, et al. Dépister la dénutrition de l'enfant en pratique courante. *Arch Pediatr*. 2012;19(10):1110-7.
- [2] Marino LV, Thomas PC, Beattie RM. Screening tools for paediatric malnutrition: are we there yet? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(3):184-94
- [3] Becker P, Carney LN, Corkins MR, Monczka J, Smith E, Smith SE, et al. Consensus Statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/ American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Indicators Recommended for the Identification and Documentation of Pediatric Malnutrition (Undernutrition). *Nutr Clin Pract*. 2015;30(1):147-61.
- [4] Gouveia MAC, Silvia GAP. Hospital Malnutrition in Pediatric Patients: A Review. *Ann Nutr Disord Ther*. 2017;4(6):1042.
- [5] Campanozzi A, Russo M, Catucci A, Rutigliano I, Canestrino G, Giardino I, et al. Hospital-acquired malnutrition in children with mild clinical conditions. *Nutrition*. 2009;25(5):540-7.
- [6] Sean Quadros D-R, Kamenwa R, Akech S, M Macharia W. Hospital-acquired malnutrition in children at a tertiary care hospital. *S Afr J Clin Nutr*. 2018;31(1):8-13.
- [7] Sermet-Gaudelus I, Poisson-Salomon A-S, Colomb V, Brusset M-C, Mosser F, Berrier F, et al. Simple pediatric nutritional risk score to identify children at risk of malnutrition. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(1):64-70.
- [8] Le guide d'utilisation des nouvelles courbes de croissance de l'OMS à l'intention du professionnel de la santé. *Paediatr Child Heal*. 2010;15(2):91-8.
- [9] World Health Organization. (2009). WHO child growth standards: growth velocity based on weight, length and head circumference : methods and development. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44026>
- [10] WHO multicenter growth reference study group, Onis M. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age: WHO Child Growth Standards. *Acta Paediatr*. 2007;95:76-85.
- [11] Fenn B, Penny ME. Using the new World Health Organisation growth standards: differences from 3 countries. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(3):316-21.
- [12] Saha KK, Frongillo EA, Alam DS, Arifeen SE, Persson LA, Rasmussen KM. Use of the new World Health Organization child growth standards to describe longitudinal growth of breastfed rural Bangladeshi infants and young children. *Food Nutr Bull*. 2009;30(2):137-44.
- [13] Hecht C, Weber M, Grote V, Daskalou E, Dell'Era L, Flynn D, et al. Disease associated malnutrition correlates with length of hospital stay in children. *Clin Nutr*. 2015;34(1):53-9.
- [14] Dony M.-O. Ranson P. Gerdy M. Gehri P. Coti Bertrand. Dépistage de la dénutrition

chez les enfants : nouvelles pratiques alimentaires à l'Hôpital de l'Enfance de Lausanne. *Rev Med Suisse*. 2013;9 :138-9.

- [15] Lior J. Prise en charge de la douleur de l'enfant. *Rev Med Suisse*. 2014;10: 267-70.
- [16] Joosten KF, Hulst JM. Prevalence of malnutrition in pediatric hospital patients: *Curr Opin Pediatr*. 2008;20(5):590-6.
- [17] Aurangzeb B, Whitten KE, Harrison B, Mitchell M, Kepreotes H, Sidler M, et al. Prevalence of malnutrition and risk of under-nutrition in hospitalized children. *Clin Nutr*. 2012;31(1):35-40.
- [18] Pichler J, Hill SM, Shaw V, Lucas A. Prevalence of undernutrition during hospitalisation in a children's hospital: what happens during admission? *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(6):730-5.
- [19] Freijer K, van Puffelen E, Joosten KF, Hulst JM, Koopmanschap MA. The costs of disease related malnutrition in hospitalized children. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;23:228-33.
- [20] Sissaoui S, De Luca A, Piloquet H, Guimber D, Colomb V, Peretti N, et al. Large scale nutritional status assessment in pediatric hospitals. *e-SPEN Journal*. 2013;8(2):e68-72.
- [21] Kang MC, Kim JH, Ryu S-W, Moon JY, Park JH, Park JK, et al. Prevalence of Malnutrition in Hospitalized Patients: a Multicenter Cross-sectional Study. *J Korean Med Sci [Internet]*. 2018;33(2). Available from: <https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2018.33.e10>
- [22] Mac G. Hospital Malnutrition in Pediatric Patients: A Review. *Ann Nutr Disord Ther [Internet]*. 2017;4(2). Available from: <http://austinpublishinggroup.com/nutritional-disorders/fulltext/andt-v4-id1042.php>.
- [23] McCarthy A, Delvin E, Marcil V, Belanger V, Marchand V, Boctor D, et al. Prevalence of Malnutrition in Pediatric Hospitals in Developed and In-Transition Countries: The Impact of Hospital Practices. *Nutrients*. 2019;11(2):236.
- [24] Danekova N, Mariette S, Jouannic L, Guimber D, Michaud L, Turck D, et al. Effet de l'adaptation de l'alimentation de l'enfant hospitalisé sur la couverture des besoins nutritionnels. *Arch Pediatr*. 2008;15(8):1263-9.
- [25] Huysentruyt K, Alliet P, Muyschont L, Devreker T, Bontems P, Vandenplas Y. Hospital-related undernutrition in children: still an often unrecognized and undertreated problem. *Acta Paediatr*. 2013;102(10):e460-6.
- [26] Corkins MR, Griggs KC, Groh-Wargo S, Han-Markey TL, Helms RA, Muir LV, et al. Standards for Nutrition Support: Pediatric Hospitalized Patients. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(2):263-76.
- [27] Wonoputri N, Djais JTB, Rosalina I. Validity of Nutritional Screening Tools for Hospitalized Children. *J Nutr Metab*. 2014;2014:1-6.
- [28] Beser OF, Cokugras FC, Erkan T, Kutlu T, Yagci RV, Ertem D, et al. Evaluation of malnutrition development risk in hospitalized children. *Nutrition*. 2018;48:40-7.
- [29] Gerbaud-Morlaes L, Frison E, Babre F, De Luca ADL, Didier A, Borde MB, et al. Dénutrition chez l'enfant en préopératoire : fréquence et facteurs de risque. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. juin 2016;30(2):130-1.
- [30] Boquien C-Y. Le lait maternel: aliment idéal pour la nutrition du nouveau-né. *Cah Nutr Diet*. 2018;53(6):322-31. doi : 10.1016/j.cnd.2018.07.003.
- [31] Joosten KF, Hulst JM. Prevalence of malnutrition in pediatric hospital patients: *Curr Opin Pediatr*. 2008;20(5):590-6.
- [32] Cao J, Peng L, Li R, Chen Y, Li X, Mo B, et al. Nutritional risk screening and its clinical significance in hospitalized children. *Clin Nutr*. 2014;33(3):432-6.
- [33] Askegard-Giesmann JR, Kenney BD. Controversies in nutritional support for critically ill children. *Semin Pediatr Surg*. 2015;24(1):20-4.
- [34] Jones KD, Thitiri J, Ngari M, Berkley JA. Childhood Malnutrition: Toward an Understanding of Infections, Inflammation, and Antimicrobials. *Food Nutr Bull*. 2014;35(2_suppl1):S64-S70.
- [35] Joosten KFM, Hulst JM. Malnutrition in pediatric hospital patients: Current issues. *Nutrition*. févr 2011;27(2):133-7.
- [36] De Luca A, Piloquet H, Mansilla M, Simon D, Fischbach M, Caldari D, et al. Évaluation tricentrique de l'état nutritionnel chez l'enfant hospitalisé. *Arch Pediatr*. 2012;19(5):545-6.
- [37] Moyen E, Ganga-Zandzou P-S, Cardorelle AM, Mamadou CIN, Chenaud M, Atanda L-H, et al. État nutritionnel de l'enfant hospitalisé au centre hospitalier de Tourcoing. *Arch Pediatr*. 2011;18(4):461-2.
- [38] Rocha GA, Rocha EJM, Martins CV. The effects of hospitalization on the nutritional status of children. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(1):70-4.
- [39] Ferreira HS, França AOS. Evolution of nutritional status in hospitalized children. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78(6):491-6.
- [40] Teixeira AF, Viana KDAL. Nutritional screening in hospitalized pediatric patients: a systematic review. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(4):343-52.
- [41] Gerasimidis K, Macleod I, Maclean A, Buchanan E, McGrogan P, Swinbank I, et al. Performance of the novel Paediatric Yorkhill Malnutrition

Score (PYMS) in hospital practice. *Clin Nutr.* 2011;30(4):430-5.

- [42] Groleau V, Thibault M, Doyon M, Brochu E-E, Roy CC, Babakissa C. Malnutrition in Hospitalized Children: Prevalence, Impact, and Management. *Can J Diet Pract Res.* 2014;75(1):29-34.
- [43] Secker DJ, Jeejeebhoy KN. Subjective Global Nutritional Assessment for children. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(4):1083-9.
- [44] Vermilyea S, Slicker J, El-Chammas K, Sultan M, Dasgupta M, Hoffmann RG, et al. Subjective Global Nutritional Assessment in Critically Ill Children. *J Parenter Enter Nutr.* 2013;37(5):659-66.
- [45] Gerasimidis K, Keane O, Macleod I, Flynn DM, Wright CM. A four-stage evaluation of the Paediatric Yorkhill Malnutrition Score in a tertiary paediatric hospital and a district general hospital. *Br J Nutr.* 2010;104(05):751-6.
- [46] Hulst JM, Zwart H, Hop WC, Joosten KFM. Dutch national survey to test the STRONG kids nutritional risk screening tool in hospitalized children. *Clin Nutr.* 2010;29(1):106-11.
- [47] White M, Lawson K, Ramsey R, Dennis N, Hutchinson Z, Soh XY, et al. Simple Nutrition Screening Tool for Pediatric Inpatients. *J Parenter Enter Nutr.* 2016;40(3):392-8.

Apports et limites de la pancréatectomie dans l'hyperinsulinisme

Ben Hfaiedh. J ⁽¹⁾, Ben Chehida. A ⁽¹⁾, Ben Mrad. S ⁽¹⁾, Boudabous. H ⁽¹⁾,
Ben Abdallah. R ⁽²⁾, Ben Abdelaziz. R ⁽¹⁾, Azzouz. H ⁽¹⁾, Ben Turkia. H ⁽¹⁾
Ben Malek. R ⁽²⁾, Kaabar. N ⁽²⁾, Abdelmoula. MS ⁽¹⁾, Tebib. N ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Service de Pédiatrie, Hôpital La Rabta, Tunis

⁽²⁾ Service de Chirurgie Pédiatrique, Hôpital Hbib Thameur, Tunis

ABSTRACT

Introduction : Face à un hyperinsulinisme persistant, le praticien est surtout confronté à des problèmes de prise en charge thérapeutique visant à stabiliser la glycémie et d'éviter les séquelles neurologiques. La chirurgie a sa place dans les formes résistantes au traitement médical et diététique.

Objectif : A travers cette étude, nous illustrons les difficultés thérapeutiques dans l'hyperinsulinisme en se focalisant sur l'apport et les limites de la pancréatectomie.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective faite au service de pédiatrie de la Rabta, entre 2010 et 2017. Parmi les 40 cas d'hyperinsulinisme diagnostiqués au cours de la période d'étude, nous nous sommes intéressés aux trois patients ayant subi une pancréatectomie.

Résultats : Il s'agit de 2 garçons (cas 1 et cas 2) et une fille, aux antécédents familiaux d'hyperinsulinisme dans la fratrie (cas 1 et Cas 3) et personnels de bêta-thalassémie polytransfusée et mal chélatée (cas 2). L'âge au moment du diagnostic était respectivement de 2 mois, 6 ans et 3ans. Une nutrition entérale à débit constant assurant un apport glucidique important jusqu'à 19,5 mg/kg/min et une polythérapie médicamenteuse (associant Diazoxide (12,5 à 15 mg/kg/j), Nifédipine (2,5 à 2.7 mg/kg/j) ± Glucagon ± octréotide) n'ont pas permis d'éviter la récurrence des hypoglycémies profondes. Une pancréatectomie partielle a alors été réalisée à des délais respectifs de 13 mois, 3 mois et 2,5 mois. Les suites opératoires ont été marquées par une septicémie à point de départ digestif (cas 3), la persistance d'hypoglycémies convulsivantes (cas 1 et cas 3) et un décès rapide suite à une péritonite biliaire (cas 2). La reprise chirurgicale pour une pancréatectomie totale a été nécessaire dans 2 cas, à des délais respectifs de 9 mois et 5 mois post pancréatectomie partielle. Les complications ont été à type d'abcès du site opératoire (un cas), une épilepsie séquellaire dans un cas, un diabète insulino-dépendant et une insuffisance pancréatique exocrine dans les 2 cas.

Conclusion : Le traitement chirurgical constitue une solution radicale pour l'hyperinsulinisme résistant au traitement médical et nutritionnel. Les complications graves ou durables, que nous avons illustrées, ne doivent pas limiter son indication. Dans le futur, la réflexion devra porter sur les délais de la pancréatectomie afin d'éviter les potentielles séquelles neurologiques et sur les limites de la pancréatectomie subtotalaire dans les formes congénitales diffuses. La greffe de cellules souches pancréatiques serait une perspective à développer.

Mots clés : Hypoglycémie, hyperinsulinisme, enfant, pancréatectomie

ABSTRACT

Introduction : Faced with persistent hyperinsulinism, the practitioner is mainly confronted with problems of therapeutic management aimed at stabilising blood sugar levels and avoiding neurological sequelae. Surgery has its place in forms resistant to medical and dietary treatment.

Objective : In this study, we illustrate the therapeutic difficulties in hyperinsulinism by focusing on the contribution and limitations of pancreatectomy.

Methods : This is a retrospective study carried out in the pediatric department of La Rabta, between 2010 and 2017. Among the 40 cases of hyperinsulinism diagnosed during the study period, we were interested in the three patients who underwent pancreatectomy.

Results: Two boys (case 1 and case 2) and one girl, with a family history of hyperinsulinism in siblings (case 1 and case 3) and a personal history of polytransfused and poorly chelated beta-thalassemia (case 2). The age at diagnosis was 2 months, 6 years and 3 years respectively. A constant rate enteral feeding ensuring a high carbohydrate intake up to 19.5 mg/kg/min and a combination of drugs (Diazoxide (12.5 to 15 mg/kg/d), Nifedipine (2.5 to 2.7 mg/kg/d) ± Glucagon ± Octreotide) did not prevent the recurrence of deep hypoglycaemia. A partial pancrea-

tectomy was then performed at 13 months, 3 months and 2.5 months respectively. The post-operative course was marked by sepsis with a digestive origin (case 3), persistent convulsive hypoglycaemia (case 1 and case 3) and rapid death due to biliary peritonitis (case 2). Re-operation for total pancreatectomy was necessary in 2 cases, at 9 and 5 months respectively after partial pancreatectomy. Complications included surgical site abscess (one case), sequelae of epilepsy in one case, insulin-dependent diabetes and exocrine pancreatic insufficiency in both cases.

Conclusion : Surgical treatment is a radical solution for hyperinsulinism resistant to medical and nutritional treatment. The serious or lasting complications, which we have illustrated, should not limit its indication. In the future, consideration should be given to the time frame for pancreatectomy in order to avoid potential neurological sequelae and to the limitations of subtotal pancreatectomy in diffuse congenital forms. Pancreatic stem cell transplantation would be a perspective to develop.

keywords : Hypoglycaemia, hyperinsulinism, child, pancreatectomy

Liste des abréviations :

HI : Hyperinsulinisme

DID : Diabète insulino-dépendant

L'hyperinsulinisme (HI) est une pathologie sévère, rare, caractérisée par la récurrence d'hypoglycémies rebelles et anarchiques secondaires à une sécrétion inappropriée d'insuline, face à laquelle le praticien est exposé à des difficultés de prise en charge thérapeutique (1,2). Le traitement nutritionnel et médical garde une place importante dans la prise en charge de cette pathologie, cependant la chirurgie constitue un traitement de recours en cas de résistance à ce traitement. A travers cette étude, nous illustrons l'apport et les limites de la pancreatectomie dans l'HI.

PATIENTS ET METHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective faite au service de pédiatrie de la Rabta, de 2010 à 2017 à propos des cas d'HI ayant nécessité une pancreatectomie du fait de la résistance au traitement médical. L'HI a été retenu devant une insulinémie $\geq 2\mu\text{UI/ml}$ en hypoglycémie ($< 2,2 \text{ mmol/l}$) dans tous les cas.

RESULTATS :

Parmi les 40 cas d'HI colligés, 3 cas non familiaux ont nécessité la pancreatectomie: 2 garçons (cas 1 + cas 3) et une fille (cas 2). Un patient avait une bêta thalassémie majeure, polytransfusé et mal chélaté (ferritinémie $> 1000\text{ng/ml}$) et les 2 autres des antécédents de décès dans la fratrie (tableau I). Il n'y avait pas de facteurs prédisposant à un hyperinsulinisme transitoire dans les cas 1 et 2 qui avaient un début précoce des symptômes. Aucun patient n'avait de signes évocateurs d'un HI syndromique. Les Ac anti-insuline et anti-récepteurs de l'insuline étaient négatifs dans le cas 3. Tous nos patients ont reçu une nutrition entérale et parentérale à débit constant assurant un débit gluci-

dique élevé et une polythérapie associant le Diazoxide, la Nifédipine et le Glucagon. Nous avons eu recours à l'octréotide dans 2 cas. Le diazoxide a dû être arrêté chez un patient (cas 1) devant des signes de surcharge cardiaque cliniques et électriques. L'imagerie abdominale (scanner et/ou Imagerie par résonance magnétique), l'ammoniémie, le profil des acylcarnitines, la chromatographie des acides organiques urinaire et l'électrofocalisation de la transferrine étaient normaux. L'étude génétique n'a pas été réalisée.

Devant la persistance d'hypoglycémies récurrentes, pluriquotidiennes et sévères malgré un traitement médical intensif, la pancreatectomie partielle a été pratiquée après un délai de 2,5 à 13 mois. Les suites étaient marquées par la survenue de convulsions hypoglycémiques dans un cas et de décès par angiocholite chez le troisième cas. Une totalisation de la pancreatectomie était nécessaire chez 2 cas au bout de 5 et 9 mois du premier acte opératoire. En post-opératoire, les 2 cas ont gardé un diabète insulino-dépendant ainsi qu'une insuffisance pancréatique exocrine. L'histologie était en faveur d'une forme diffuse dans les 2 cas. Un patient a gardé une épilepsie séquellaire (Tableau I).

Tableau 1 : Résumé des différents cas étudiés

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	
Antécédents familiaux	Frère: décès suite à un état de mal convulsif	Soeur suivie pour hyperinsulinisme Décédée	-	
Age au moment du diagnostic	2 mois	3 mois	6 ans	
Débit glucidique	16 mg/Kg/min	19,5 mg/Kg/min	19 mg/Kg/min	
Traitement Médical	Diazoxide mg/Kg/j	15	15	
	Nifédipine mg/Kg/d	2,5-2,7	2	2
	Glucagon S/C ou IV	(+)	(+)	(+)
	Octréotide S/C	(-)	(+)	(+)
Délai de la chirurgie	13 mois	3 mois	2,5 mois	
Pancreatectomie partielle	(+)	(+)	(+)	
Résultats	Convulsions par hypoglycémie		- Péritonite biliaire → Ré-opérée - choc septique secondaire à une angiocholite → Décès	
Pancreatectomie totale (délai)	(+) (9mois)	(+) (5mois)		
Complications	Diabète insulino-dépendant (DID)	(+)	(+)	
	Insuffisance pancréatique exocrine	(+)	(+)	
	Autres	(-)	Complications infectieuses Epilepsie	

DISCUSSION

A travers notre petite série, nous avons illustré la rareté du recours à la pancréatectomie dans les HI du nourrisson et de l'enfant et son intérêt en tant que traitement radical à guérir définitivement l'hypersécrétion insulinaire et les hypoglycémies sévères résistantes au traitement médical. Nous avons également souligné que ces résultats sont à relativiser du fait de complications et/ou de séquelles définitives non négligeables.

Notre étude a également illustré les difficultés à classer les HI en l'absence d'étude génétique et d'imagerie fonctionnelle dans notre contexte. En conséquence, le choix du type de la pancréatectomie la plus optimale a été problématique chez nos patients.

Un HI congénital non syndromique a été retenu pour nos patients, malgré un début tardif dans le cas 3. En effet, l'HI congénital peut se manifester à tout âge : dès les premières heures de vie ou pendant la petite enfance (1,2,3). Il peut s'agir de formes diffuses ou focales, le plus souvent génétiquement déterminées. Neuf gènes impliqués dans la pathologie ont été identifiés. Certains interfèrent avec le métabolisme des cellules bêta pancréatiques. D'autres mutations, plus fréquentes, touchent les gènes codant pour le canal potassique sensible à l'ATP dans les cellules bêta pancréatiques (4,5). En cas de résistance au diazoxide, l'étude génétique permet dans certains cas d'orienter vers une forme focale et un recours plus rapide à une pancréatectomie partielle ciblée avec d'excellents résultats. Des formes diffuses résistantes au diazoxide ont été aussi décrites.

L'imagerie conventionnelle normale chez nos patients ne permet pas d'exclure une cause focale. Des études par radiologie interventionnelle, telles que le prélèvement d'insuline par voie portale trans-hépatique, le PET scan ou la scintigraphie devraient être systématiques afin de détecter les éventuels foyers de sécrétion ectopiques d'insuline, et différencier les deux formes d'HI (Focales ou diffuses). Actuellement pour détecter les lésions hyper-sécrétantes, La F DOPA PET scan est l'examen de médecine nucléaire de référence (6). Malheureusement, l'étude génétique et l'imagerie fonctionnelle ne sont pas encore praticables en Tunisie.

Prise en charge médicale :

La gravité de l'HI réside dans le risque de décès par hypoglycémie sévère et les potentielles séquelles neurologiques irréversibles qu'elle peut occasionner (7). En effet, l'HI inhibe la lipolyse et réduit la production de corps cétoniques, entraînant ainsi un retentissement neurologique néfaste atteignant 33% à 50% des enfants avec HI (8,9). Ainsi, le but principal du traitement est de prévenir les hypoglycémies et leur retentissement, indépendamment du type d'HI.

Selon la plupart des équipes, le traitement médical demeure la principale thérapeutique à mettre en place rapidement en ajustant régulièrement les doses et en passant d'un pallier au suivant (10,11,12). Le diazoxide, un agoniste du canal potassique ATP-dépendant

(K-ATP), constitue le traitement de première intention. Certains patients dont le génotype est à l'origine d'un canal K-ATP non fonctionnel sont résistants au diazoxide. Globalement, la résistance au diazoxide est associée dans 95% des cas à une origine génétique : focale ou diffuse. La rétention hydro sodée constitue le principal effet indésirable qui limite son utilisation, tel était le cas de notre premier patient (13). L'octréotide un analogue de la somatostatine, est associé de seconde intention en sous-cutané par la plupart des équipes (14). Le glucagon est prescrit sous forme intraveineuse continue ou sous-cutanée à raison de 1mg/jour pour aider à maintenir une glycémie normale en attente de chirurgie (15). La nifédipine, un inhibiteur de la sécrétion d'insuline par inhibition de canal calcique est d'utilisation courante dans notre série. Le recours aux inhibiteurs calciques est rarement documenté dans la littérature, sans preuve d'efficacité, de même que les bêtabloquants et la phénytoïne (15). Notre prise en charge médicale associée aux mesures hygiéno-diététiques de resucrage et à une alimentation entérale et parentérale était intensive et maximale (11,15).

Indication du traitement chirurgical :

Dans notre série, le traitement médical a été longtemps privilégié. Le traitement chirurgical a été réservé aux patients présentant des effets secondaires graves du traitement médical mettant en jeu le pronostic vital (cas 1) ou en cas d'échec de celui-ci (les autres cas). En effet, la possibilité de résolution spontanée a été prise en compte, puisque des lésions focales et diffuses ont régressé et/ou diminué d'hypersécrétion au bout de 2 à 6 ans (16). Ceci explique le délai d'indication de la pancréatectomie dans notre étude.

La technique opératoire :

La technique opératoire dépend strictement du type histologique de l'HI donc du caractère diffus ou focal des lésions. La pancréatectomie subtotalaire consiste à enlever > 50% et < 95 % du tissu pancréatique, tandis que la pancréatectomie totale consiste à réséquer > 98 % du pancréas en laissant un parenchyme sain céphalique péri-vasculaire.

Selon plusieurs études, la pancréatectomie élective ou lésionectomie demeure la technique chirurgicale indiquée de première intention dans les formes tumorales focales d'HI, limitées et sans foyers ectopiques à distance, en cas d'échec du traitement médical bien conduit (11,15,17,18). Elle ne peut être pratiquée qu'après localisation de la lésion par le F-DOPA PET Scan permettent une exérèse efficace et limitée de la lésion marquée avec confirmation de la focalisation de la lésion en réalisant 3 biopsies peropératoires (caudale, céphalique et isthmique) (11,15). Elle peut être faite par voie laparoscopique en cas de lésion bien individualisée au niveau de l'isthme ou de la queue. Une étude per-opératoire des marges de section permet de limiter la zone de lésionectomie (15). La voie laparoscopique est de moins en moins réalisée en cas de lésion céphalique, à cause d'une difficulté

d'énucléation à ce niveau ou du risque d'atteinte des canaux pancréatiques ou du canal biliaire. Ceci peut être évité par le recours à la boucle Roux en Y. L'envahissement par un processus malin de l'artère mésentérique constitue une contre-indication opératoire. Une lésionectomie ne peut pas être pratiquée en cas de foyer siègeant à proximité du cholédoque, au niveau de la tête du pancréas ou du duodénum. Dans ce cas, il faut prévoir de continuer un traitement médical conservateur (11).

Cependant, ce traitement chirurgical conservateur n'est pas dénué de risques post opératoires tel que le diabète insulino-dépendant (DID) et les fistules pancréatiques, ou la persistance des hypoglycémies. Celle-ci nécessite soit un élargissement de la pancréatectomie ou sa totalisation ou associer le traitement médical de nouveau. Plusieurs auteurs ont incité à pratiquer des interventions plus précoces en cas d'HI congénital dépendant d'un traitement médical intensif afin de lutter contre l'installation de retentissement neurologique (12,19,20). D'après leur étude faite sur 60 cas opérés pour HI, Crétolle et al, ont constaté des séquelles neurologiques chez 18% des patients qui ont eu une exérèse focale (12). Quant au DID, il a été noté chez 5% des cas uniquement (12).

La pancréatectomie subtotalaire est une réduction pancréatique de gauche à droite qui ne guérit pas les formes diffuses mais qui peut guérir une forme focale de la queue ou du corps du pancréas (12). Elle est de moins en moins pratiquée du fait de l'avènement des moyens d'imagerie (PET Scan au 18-fluoro dopa) et de l'étude génétique permettant de différencier la forme focale de la forme diffuse (12). En effet, dans les séries anciennes, peu de patients ont été opérés pour HI du fait du manque de ces moyens d'explorations (21,22,23) contrairement aux nouvelles études (24,25,26).

Quant à la pancréatectomie totale, elle représente la seule technique permettant de guérir les formes diffuses (12). Elle se fait par laparotomie et commence par la pratique de 3 biopsies dans les différentes parties du pancréas afin de confirmer le caractère diffus de l'hyperinsulinisme. La résection commence de gauche à droite en débutant, en allant du hile splénique tout en conservant le réseau vasculaire.

Cette technique est caractérisée par des complications post opératoires multiples et néfastes tels que le DID, les complications infectieuses et le décès du patient dans certains cas. Selon la plupart des données de la littérature, le risque de DID après pancréatectomie est de 25 à 85 %. Plus la pancréatectomie est élargie, plus le risque de DID est important à long terme (12). La survenue de complications péri et post opératoires diffèrent selon les séries. Elles étaient survenues dans 13% des cas dans l'étude faite par Crétolle et al (12), et elle a avoisiné les 25 à 30% dans d'autres séries (24,27) Quelques exemples de résultats chirurgicaux sont illustrés dans le tableau II.

Ainsi, la plupart des équipes privilégient le traitement médical en première intention.

Tableau 2 : illustration des différentes attitudes thérapeutiques selon les équipes et de l'évolution post pancréatectomie

	Nombre de cas	Resection (%)	Hyperglycémie	normoglycémie	Hypoglycémie
Rahier (28), 1998	13 diffus 7 focal	80-98% 5-60%	3 0	2 7	8 0
Lovvorn (27), 1999	42 diffus 11 focal	80-98%	7 0	17 9	7 1
Al Shanafey [33], 2009	18	90-93%	9	6	3
Adzick (29), 2004	35 Focal	Partielle	0	35	3
De Lonlay-Debeney (30), 1999	30 Diffus 22 focal	98%	15 0	2 22	13 0
Martinez-Ibanez (31), 2002	10	95%	2	Non précisé	Non précisé
Mc Andrew (32), 2003	48	95%	20	16	12
Adzick et al (33), de 1998 à 2018	246 focal 202 diffus	<50% (2-10%) 98%	20%	97% 31%	3% 49%

CONCLUSIONS :

La prise en charge de l'HI est pluridisciplinaire, faisant intervenir pédiatre, chirurgien, endocrinologue et radiologue. La préférence du traitement médical découle d'un ensemble de constatations quant aux conséquences d'une pancréatectomie. En effet, elle est à l'origine d'une insuffisance pancréatique exocrine, d'un diabète insulino-dépendant, de la persistance d'épisodes d'hypoglycémies par persistance de foyers de sécrétion au niveau de la tête du pancréas (15,34). La pancréatectomie constitue une solution radicale qui doit être réservée aux cas particulièrement sévères d'HI résistants à un traitement médicamenteux et diététique maximal. Les complications graves ou durables, que nous avons illustrées, doivent être prises en compte puisqu'elles retentissent sur la croissance et la qualité de vie de l'enfant. Par conséquent, l'attitude courante est soit le recours à un traitement médical intensif ou associer une exérèse la plus limitée possible en association au traitement médical à forte doses.

Dans le futur, la réflexion devra porter sur les délais de la pancréatectomie afin d'éviter les séquelles neurologiques des formes sévères et sur les limites de la pancréatectomie subtotalaire dans les formes congénitales diffuses. La disponibilité des moyens génétiques et d'imagerie fonctionnelle dans le futur permettraient de déterminer la forme de l'HI et de mieux optimiser l'indication et le type de la pancréatectomie.

La greffe de cellules souches pancréatiques serait une perspective à développer.

REFERENCES

- [1] Banerjee I, Avatapalle B, Padidela R, et al. Integrating genetic and imaging investigations into the clinical management of congenital hyperinsulinism. *Clin Endocrinol* 2013;78:803–13.
- [2] Shah P, Rahman SA, Demirbilek H, Guemes M, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in children and adults. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:729–42.
- [3] Dunne MJ, Kane C, Shepherd RM, Sanchez JA, James RF, Johnson PR, et al. Familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and mutations in the sulfonylurea receptor. *N Engl J Med* 1997; 336:703–6.
- [4] Tegtmeyer LC, Rust S, van Scherpenzeel M, et al. Multiple phenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency. *N Engl J Med* 2014;370:533–42.
- [5] Giri D, Vignola ML, Gualtieri A, et al. Novel FOXA2 mutation causes hyperinsulinism, hypopituitarism with craniofacial and endoderm-derived organ abnormalities. *Hum Mol Genet* 2017;26:4315–26.
- [6] Banerjee I, Salomon-Estebanez M, Shah P, Nicholson J, Cosgrove KE, Dunne MJ. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia 2019;1(36):9–21.
- [7] Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2000;82:S98–S107.
- [8] Menni F, de Lonlay P, Sevin C, et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia. *Pediatrics* 2001;107:476–9.
- [9] Ludwig A, Enke S, Heindorf J, Empting S, Meissner T, Mohnike K. Formal neurocognitive testing in 60 patients with congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr*. 2018;89: 1–6.
- [10] Demirbilek H, Hussain K. Congenital Hyperinsulinism: Diagnosis and Treatment Update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017;9(Suppl 2):69–87.
- [11] Banerjee I, Salomon-Estebanez M, Shah P, Nicholson J, Cosgrove KE, Dunne MJ. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia. *Diabet MED* 2019;1(36):9–21.
- [12] Crétole C, De Lonlay P, Sauvat F, et al. Hyperinsulinisme persistant du nouveau-né et du nourrisson : traitement chirurgical des lésions pancréatiques focales dans 60 cas. *Arch Pediatr* 2005 ;12(3) :258–63.
- [13] Henquin JC, Nenquin M, Sempoux C, Guiot Y, Bellann_e-Chantelot C, Otonkoski T, et al. In vitro insulin secretion by pancreatic tissue from infants with diazoxide-resistant congenital hyperinsulinism deviates from model predictions. *J Clin Invest* 2011;121:3932–42.
- [14] van der Steen I, van Albada ME, Mohnike K, Christesen HT, Empting S, Salomon-Estebanez M, et al. A Multicenter Experience with Long-Acting Somatostatin Analogues in Patients with Congenital Hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr* 2018; 89: 82–89.
- [15] Demirbilek H, Hussain K. Congenital Hyperinsulinism: Diagnosis and Treatment Update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017;9(Suppl 2):69–87.
- [16] Salomon-Estebanez M, Flanagan SE, Ellard S, et al. Conservatively treated congenital Hyperinsulinism (CHI) due to K-ATP channel gene mutations: reducing severity over time. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:163.
- [17] Mohnike K, Blankenstein O, Minn H, Mohnike W, Fuchtnner F, Otonkoski T. [18F]-DOPA positron emission tomography for preoperative localization in congenital hyperinsulinism. *Horm Res* 2008;70:65–72.
- [18] Otonkoski T, Näntö-Salonen K, Seppänen M, et al. Noninvasive diagnosis of focal hyperinsulinism of infancy with [18F]-DOPA positron emission tomography. *Diabetes* 2006;55:13–8.
- [19] Menni F, De Lonlay P, Sevin C, et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics* 2001;107:476–9.
- [20] Dacou-Voutetakis C, Psychou F, Maniati-Christidis M. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long term results. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11(Suppl 1):131–41.
- [21] Dunger DB, Burns C, Ghale GK, Muller DP, Spitz L, Grant DB. Pancreatic exocrine and endocrine function after subtotal pancreatectomy for nesidioblastosis. *J Pediatr Surg* 1988;23:112–5.
- [22] Leibowitz G, Weintrob N, Pikarsky A, et al. Normal pro-insulin processing despite beta-cell dysfunction in persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy (nesidioblastosis). *Diabetologia* 1996;39:1338–44.
- [23] Martinez-Ibanez V, Gussinyer M, Toran N, et al. Pancreatectomy extension in persistent hyperinsulinaemic hypoglycemia: a new strategy. *Eur J Pediatr Surg* 2002;12: 262–6.
- [24] Adzick NS, Thornton PS, Stanley CA, Kaye RD, Ruchelli E. A multidisciplinary approach to the focal form of congenital hyperinsulinism leads to successful treatment by partial pancreatectomy. *J Ped Surg* 2004;39:270–5.
- [25] Thomas Jr. CG, Underwood LE, Carney CN, Dolcourt JL, Whitt JJ. Neonatal and infantile hypoglycemia due to insulin excess: new aspects

of diagnosis and surgical management. *Ann Surg* 1977;185: 505–17.

- [26] Thomas Jr. CG, Cuenca RE, Azizkhan RG, Underwood LE, Carney CN. Changing concepts of islet cell dysplasia in neonatal and infantile hyperinsulinism. *World J Surg* 1988;12:598–609.
- [27] Lowvorn HN, Nance ML, Ferry Jr. RJ, et al. Congenital hyperinsulinism and the surgeon: lessons learned over 35 years. *J Pediatr Surg* 1999;34:786–93.
- [28] Rahier J, Sempoux C, Fournet JC, et al. Partial or near-total pancreatectomy for persistent neonatal hyperinsulinaemic hypoglycaemia: the pathologist's role. *Histopathology* 1998 ;32(1) :15–9.
- [29] De Lonlay-Debeney P, Poggi-Travert F, Fournet JC, Sempoux C, Dionisi Vici C, Brunelle F, et al. Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. *N Engl J Med*. 1999;340(15):1169–75.
- [30] Martinez-Ibanez V, Gussinyer M, Toran N, et al. Pancreatectomy extension in persistent hyperinsulinaemic hypoglycemia: a new strategy. *Eur J Pediatr Surg* 2002;12: 262–6.
- [31] Mc Andrew HF, Smith V, Spitz L. Surgical complications of pancreatectomy for persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *J Pediatr Surg* 2003;38:13–6.
- [32] N. Scott Adzick, Diva D De Leon, Lisa J. States, Katherine Lord, et al. Surgical Treatment of Congenital Hyperinsulinism: Results from 500 Pancreatectomies in Neonates and Children. 2019;54(1):27–32.
- [33] Beltrand J, Caquard M, Arnoux JB, et al. Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism. *Diabetes Care* 2012; 35: 198–203.

Antenatal diagnosis of complete agenesis of the corpus callosum: study of two cases

Smida. S ⁽¹⁾, Methlouthi. J ⁽²⁾, Bannour. B ⁽¹⁾, Bellaleh. M ⁽²⁾, Bannour. I ⁽¹⁾,
Mghirbi. O ⁽²⁾, Bibi. M ⁽¹⁾, Nouri. S ⁽²⁾, Lassoued. L ⁽¹⁾, Mahdhaoui. N ⁽²⁾

⁽¹⁾ Service de gynécologie-obstétrique de Sousse-Faculté de Médecine Ibn El Jazzar Sousse

⁽²⁾ Service de réanimation néonatale de Sousse-Faculté de Médecine Ibn El Jazzar Sousse

INTRODUCTION

The corpus callosum (CC) is a slice of white substance (bundles of nerve fibres) that unites the two cerebral hemispheres [1]. It plays a central role in the transfer of information between the left and right hemispheres of the brain: it is the coordinator between both of them [1].

CC malformations are frequent brain defects that can occur either in isolation or in combination with other malformations, sometimes constituting a congenital syndrome.

In this study we will report two observations of complete agenesis of the corpus callosum (CACC) diagnosed during antenatal period.

OBSERVATIONS

Case 1: a 32-year-old patient with a history of antiphospholipid antibody syndrome, gravida 1 Para 1 currently pregnant at 31 Weeks GA, pregnancy is conducted under low molecular weight heparin 0.6 IU *2/day, was referred by her doctor for the discovery of dilatation of the lateral ventricles at a term of 31 Weeks GA. The current prenatal assessment was unremarkable: morphological ultrasound performed at 22 WG was normal, there was no gestational diabetes, First term serum screening showed a low risk for chromosomal aberrations (trisomy 21, 13, and 18).

Ultrasound findings on admission objectified a male fetus carrying a CACC, colpocephaly, lateral ventricular dilatation measured at 17mm, absence of cavum lucidum, an ascent of the 3rd ventricle (figure 1), There were no other detectable anomalies in particular no anomaly of the posterior fossa. No intra uterine growth restriction was detected.

Pregnancy was followed normally, the patient delivered at 37WG+ 2-day term by cesarean section for a globally narrow pelvis. The newborn delivered was male, his birth weight was 3165 g, his Apgar score was respectively 9-10-10 at 1st, 5th and 10th minute, he had good axial and peripheral tone, good height, and no abnormalities at his first clinical examination at the age of two months.

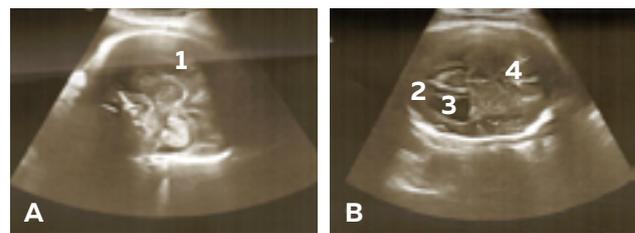


Figure 1 : A+B :

A: Mid-sagittal section of the brain, 1 : Complete agenesis of the corpus callosum,

B: trans ventricular cut, 2 : colpocephaly, 3 : dilation of the lateral ventricles, 4 : absence of cavum lucidum

Case 2: A 39-year-old patient with no significant medical background history, Gravida 1 Para 0, was referred to our department for follow up of bi-amniotic bichorian twin pregnancy. Cervical cystic hygroma was discovered in twin B by her doctor at a term of 12 Weeks GA +4 days. An ultrasound performed at our department confirmed the presence of a 4 cm long axis hygroma without any other evident abnormalities at this age. Amniocentesis carried out at 18 Weeks GA concluded to a normal karyotype for both fetuses. The sick fetus is male, the other is female. A morphological ultrasound performed at 21 Weeks GA showed a bi amniotic bichorian twin pregnancy, the female fetus was normal, whereas the male fetus had a CACC, colpocephaly, prefrontal edema, cervical cystic hygroma, a single umbilical artery with no other detectable morphological abnormalities. . The same findings were found in a fetal MRI. Given the advanced maternal age and the increased risk of abortion after a gesture of embryonic reduction, the collegial decision of carrying on the pregnancy was taken. At 38 Weeks GA, the patient gave birth by cesarean section, to two newborns: the female, in a good health, had an APGAR score of 9 at 1st minute and 10 at 5th minute, and weighed 2700g, the male, had an APGAR score of 6/8/8 at respectively 1, 5 and 10 minutes, he weighed 2200g, clinical examination at birth found facial dysmorphism, a 5 cm long axis cervical cystic hygroma, without any other detectable abnormalities. The male newborn died after 20 days because of severe apnea in NICU.

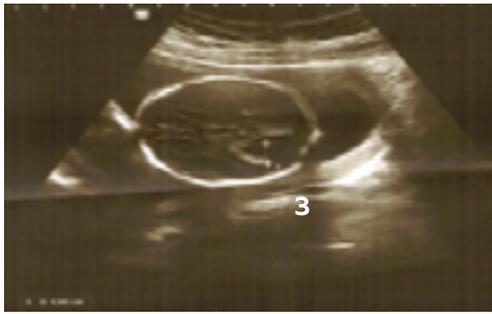


Figure 2 : Ultrasound: Trans ventricular section of the brain

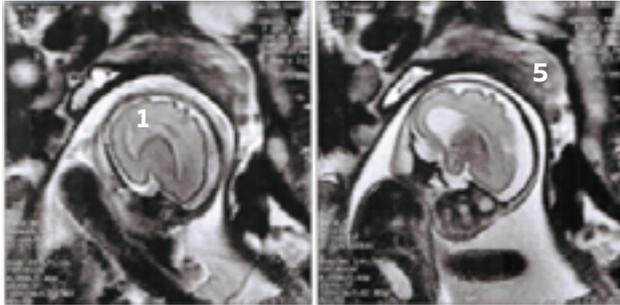


Figure 2 : MRI : Mid-sagittal section of the brain : Complete agenesis of the corpus callosum and cervical cystic hygroma (5)

DISCUSSION

Cerebral hemispheres are connected by neuronal fibers organized in larger tracts i.e., anterior and posterior commissures, hippocampal commissure and the fornix. The largest of them is the corpus callosum (CC). It is the largest white matter structure of the human brain, which is located at the bottom of the longitudinal fissure, also serving as the cover for the lateral ventricles. It consists of axons that pass signals to various regions of the contralateral hemisphere cortex [1]. Functionally, the corpus callosum allows the transfer of information from one hemisphere to another and the coordination of responses from each hemisphere. Its development begins around the tenth week of gestation and ends at 20 weeks of gestation [2]. The prevalence of ACC in the general population varies depending on the sources and is probably underestimated often due to the asymptomatic course. The usual range is 1:5000 to 1:4000 (0.020–0.025%) [1], although higher prevalence (0.2–0.7%) is also reported [3–4]. In subjects with impaired neurodevelopment, this defect is present in even up to 1–3% of a given group [4–5]. The gender distribution of the ACC indicates a predominance of male subjects (63% vs. 37%) and this is the case for our two fetuses [6]. Fetal development of this structure may be interrupted by various genetic factors and maternal alcohol abuse [7]. The most frequent causes of corpus callosum agenesis (ACC) are gene mutations that are related to pathways of axon guidance, ciliary development, cell adhesion, proliferation, differentiation and migration. The presence of Probst bundles is a common evidence of abnormal commissure formation. These bundles are packs of longitudinally (rather than transversely) oriented neurons. As a result, they are unable to fulfill their role of connecting both hemispheres. The genetic cause is identifiable for 30–45% of ACC cases, with approximately 10% of them having

chromosomal abnormalities and the remaining 20–35% being single gene mutations [8]. In our reported cases, patients do not report the notion of infection or alcohol or drug use during pregnancy, toxoplasmosis and rubella serology are negative. Imaging techniques and morphometrics provide evidence of multiple levels of callosal developmental anomalies from thinning to complete agenesis. The absence of all parts of CC is identified as complete ACC, as opposed to the absence of some parts (partial ACC). This malformation may be an isolated abnormality, but it may be also a component of syndromes composed of various neurological pathologies. Clinical pictures are very variable: from severe intellectual deficiency to normal intellectual development. The complete and isolated agenesis of the corpus callosum is generally of good prognosis in about 80% of cases. In this case the child generally remains neurologically asymptomatic and has apparent normal intelligence. However, these fundamental deficits are expressed in various domains of cognitive, behavioral and social functioning [9–10]. Patients affected by this abnormality present with a varying range of symptoms, some being severely impaired, while others may not even be aware of the abnormality since it does not interfere with their normal functioning. The antenatal diagnosis of corpus callosum agenesis is based on the morphological ultrasound performed during the second trimester of pregnancy. This diagnosis is based on direct but essentially indirect ultrasound criteria. The direct criterion is the absence of CC on a median sagittal section of the fetal brain. Indirect criteria are seen on a trans-ventricular section showing the absence of visualization of the cavum septum pellucidum, ventriculomegaly and colpocephaly (tear-like dilatation of the ventricle occipital horn) [11–12]. These indirect signs become more visible at the end of the second trimester of pregnancy and are absent or barely visible in a significant proportion of cases if the screening ultrasound is performed in the middle of the dedicated screening period (22–24 WG) [13–14], as in the case of our first patient who had no morphological abnormalities on her screening ultrasound done at 22 WG but all the indirect signs were present on an ultrasound done at 31 WG. In a retrospective study published in 2008 by Glass HC including 630 cases of agenesis and hypoplasia of the corpus callosum diagnosed in the postpartum period, advanced maternal age (≥ 40 years) was associated with an increased risk of ACC especially in infants with a chromosomal disorder when paternal age was not significantly associated with a risk of ACC after adjusting for maternal age. In infants with detected chromosomal abnormality, advanced maternal age was associated with a six-fold risk for ACC (RR 5.9; 95% CI 1.8–19.3) from a baseline age 25–29 years old. There was also a trend for increased risk of corpus callosum hypoplasia in this age group (RR 3.5; 95% CI, 0.9–14.1). For cases without chromosomal abnormalities, the effect of advanced maternal age, adjusted for paternal age, was considerably smaller [15]. D. PALADINI et al. published in 2013 a retrospective study involving 54 cases of children suffering from corpus callosum agenesis who received a three-dimensional ultrasound scan during

their antenatal life and whose objective is to evaluate the presence and degree of appearance of signs of corpus callosum agenesis (ACC) according to gestational age and to determine the percentage of cases in which each sign is present at 24 WG. They found that prior to 24 WG, ventriculomegaly was present in 26.5% of ACC cases and colpocephaly was present in 20.6% of cases, so they concluded that most of the indirect signs of ACC are either absent or barely visible at the time of the second trimester screening ultrasound [16]. As a result, ACC may evade diagnosis on the screening ultrasound before 24WG if the CC has not been searched in a median sagittal section of the brain. The prognosis is determined primarily by the associated malformations. Agenesis of the corpus callosum is associated with the following intracranial anomalies (in decreasing order of frequency), interhemispheric cyst with hydrocephalus, Dandy-Walker malformation, neuronal migration disorder, agenesis of the inferior vermis, encephalocele, lipoma of the interhemispheric fissure. Newborns with isolated agenesis of the corpus callosum without any significant neurologic sequelae have the best prognosis. Newborns with agenesis of corpus callosum associated with the neuronal migration disorder with or without Dandy-Walker malformation have the worst prognosis.

CONCLUSION

Although the precise incidence of ACC is unknown, it seems to be a rare condition. It may be suspected at the time of the routine anomaly scan due to the presence of indirect features, or diagnosed on direct visualization. However, in isolation it may remain undetected. The finding should trigger detailed assessment to establish whether it is isolated, or if there are associated ultrasound abnormalities. When available, fetal MRI is indicated, allowing confirmation of the finding and assessment of coexisting brain abnormalities. It poses a significant diagnostic challenge as the outcome is variable, depending on whether there are coexisting abnormalities and on the underlying cause; however, even in isolated ACC, outcomes vary. These uncertainties mean that antenatal counseling is difficult and further large prospective studies are needed. Given this, both antenatal and postnatal follow-up should be considered when this diagnosis is performed.

REFERENCES

- [1] Blanchet B, Roland J, Braun M, Anxionnat R, Moret C, Picard L. The anatomy and the MRI anatomy of the interhemispheric cerebral commissures. *J Neuroradiol* 1995;22(4):237-51.
- [2] VERSTICHEL P, DEGOS JD. Syndromes de déconnection interhémisphérique. *Encycl Méd-Chir, Neurologie*. 2000 ; 17-036-C-10, 16p.
- [3] Weise, J.; Heckmann, M.; Bahlmann, H.; Ittermann, T.; Allenberg, H.; Domanski, G.; Lange, A.E. Analyses of pathological cranial ultrasound findings in neonates that fall outside recent indication guidelines: Results of a population-based birth cohort: Survey of neonates in Pommerania (SNiP-study). *BMC Pediatr* 2019, 19, 476
- [4] Sefidbakht, S.; Dehghani, S.; Safari, M.; Vafaei, H.; Kasraeian, M. Fetal Central Nervous System Anomalies Detected by Magnetic Resonance Imaging: A Two-Year Experience. *Iran. J. Pediatr*. 2016, 26, e4589.
- [5] Al-Hashim, A.H.; Blaser, S.; Raybaud, C.; Mac Gregor, D. Corpus callosum abnormalities: Neuroradiological and clinical correlations. *DMCN* 2016, 58, 475-484.
- [6] TAYLOR M, DAVID AS. Agenesis of the corpus callosum: A United Kingdom series of 56 cases. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 1998; 64:131-4
- [7] Hong, M.; Krauss, R.S. Ethanol itself is a holoprosencephaly-inducing teratogen. *PLoS ONE* 2017, 12, e0176440.
- [8] Jouan, L.; Bencheikh, B.O.A.; Daoud, H.; Dionne-Laporte, A.; Dobrzniecka, S.; Spiegelman, D.; Rochefort, D.; Hince, P.; Szuto, A.; Lassonde, M.; et al. Exome sequencing identifies recessive CDK5RAP2 variants in patients with isolated agenesis of corpus callosum. *Eur. J. Hum. Genet*. 2016, 24, 607-610.
- [9] WARKANY J, LEMIRE R, COHEN M. Mental retardation and congenital malformations of the central nervous system. *Yearbook Medical, Publisher Chicago*. 1971; 11:224-43.
- [10] Brown, W. S., & Paul, L. K. (2019). The Neuropsychological Syndrome of Agenesis of the Corpus Callosum. *Journal of the International*
- [11] Moutard ML, Kieffer V, Feingold J, Kieffer F, Lewin F, Adamsbaum C, Gelot A, Campistol I, Plana J, van Bogaert P, Andre M, Ponsot G. Agenesis of corpus callosum: prenatal diagnosis and prognosis. *Childs Nerv Syst* 2003; 19: 471-476.
- [12] D'Ercole C, Girard N, Cravello L, Boubli L, Potier A, Raybaud C, Blanc B. Prenatal diagnosis of fetal corpus callosum agenesis by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *PrenatDiagn* 1998; 18: 247-253.
- [13] Pilu G, Sandri F, Perolo A, Pittalis G, Grisolia G, Cocchi G, Foschini MP, Salvioli GP, Bovicelli L. Sonography of fetal agenesis of the corpus callosum a survey of 35 cases. *Ultrasound ObstetGynecol* 1993; 3: 318-329.
- [14] Bennett GL, Bromley B, Benacerraf BR. Agenesis of the corpus callosum: prenatal detection usually is not possible before 22 weeks of gestation. *Radiology* 1996; 199: 447-450.
- [15] Glass HC, Shaw GM, Ma C, Sherr EH. 2008. Agenesis of the corpus callosum in California 1983-2003: A population-based study. *Am J Med Genet Part A* 146A:2495-2500.
- [16] Paladini, D., Pastore, G., Cavallaro, A., Massaro, M., & Nappi, C. (2013). Agenesis of the fetal corpus callosum: sonographic signs change with advancing gestational age. *Ultrasound in Obstetrics*

Deficiency of the seventh component of complement in an eight-year-old girl

Werdani. A ⁽¹⁾, Ben Mabrouk. A ⁽¹⁾, Ayadi. I ⁽²⁾, Jemmali. N ⁽¹⁾, Rassas. A ⁽¹⁾, Kallel Sellami. M ⁽²⁾, Mahjoub. B ⁽¹⁾

⁽¹⁾ University Hospital Thar Sfar of Mahdia Pediatric Department, 5100 Mahdia, Tunisia.

⁽²⁾ University Hospital La Rabta of Tunisia, immunology laboratory, 1007 Tunis, Tunisia.

ABSTRACT

Complement defects are uncommon. The late components of complement deficiency is associated with recurrent and invasive meningococcal infections especially meningitis. We report the case of an eight-year-old girl with no prior family or personal history of recurrent infections who was admitted twice in the paediatric department within four months for meningococcal meningitis. A complement system test revealed a seventh component of the complement deficiency.

keywords : Meningitis; Neisseria meningitidis; Complement component 7 deficiency

RESUME

Les déficits en un composant du système du complément sont des situations relativement rares. Elles s'associent à une prédisposition à des pathologies d'une grande diversité clinique. Le déficit des composants tardifs du complément est associé à des infections récurrentes et invasives, notamment à Neisseria. Nous rapportons le cas d'une fille âgée de huit ans sans antécédents familiaux ou personnels d'infections récurrentes qui a été admise à deux reprises dans le service de pédiatrie à quatre mois d'intervalle, pour méningite à méningocoque. Une exploration du système du complément a mis en évidence un déficit en C7.

INTRODUCTION

Complement deficiency account for less than 1% of primary immunodeficiency cases [1]. The late components of complement (C5 to C9) deficiency is associated with recurrent meningococcal infections especially meningitis. We are reporting the case of an eight-year-old girl who was diagnosed with C7 complement component deficiency after the second episode of Neisseria meningitidis meningitis.

CASE REPORT

An eight-year-old girl with no prior family or personal history of recurrent infections was admitted twice to paediatric department within four months for meningococcal meningitis. The table I summarize these two episodes.

A screening for an underlying cause of recurrent invasive meningococcal infection was indicated. An abdomen ultrasound showed the presence of a normal spleen. Immunoglobulin levels were in the normal range for the patient's age (IgA=1,55g/L, IgG=8,85g/L, IgM=0,67g/L).

Functional activity of the classical and the alternative pathway of complement (CH50 and AP50 res-

pectively) were measured according to standards procedures. Serum concentration of C3 and C4 were determined by nephelometry.

Complement tests revealed low CH50 (<10%) and AP50 (< 25%), normal C3 and C4 (1,384 and 0,292 g/l), suggesting terminal pathway deficiency. Hemolytic tests supplementation with known C5, C6, C7 and C8 deficient plasmas were performed and showed undetectable haemolytic activity upon addition of C7 deficient plasma and the restoration of hemolytic activity with the remaining deficient plasmas. These data suggest C7 deficiency which confirmed by a homemade double-ligand ELISA with a C7 value of 0.2% (Normal range: 70-130%). Antibiotic prophylaxis, with phenoxymethylpenicillin 1000000UI/day was started.

The patient was vaccinated with the MENCEVAX ACWY vaccine (Meningococcus A, C, Y, W-135, tetravalent purified polysaccharide antigen). After six months of follow up, the infant was in a good general condition with normal neurological exam.

Auteur correspondant :

Werdani Amina, University Hospital Thar Sfar of Mahdia Pediatric Department, 5100 Mahdia, Tunisia.
Tel.: +216 92 165 988, **Email:** werdani_amina@yahoo.fr

Table 1 : clinical presentation, biology findings and treatment of the two episodes of meningitis.

		1 st episode	2 nd episode
Fever		Yes	Yes
Headache		Yes	Yes
Vomiting		Yes	Yes
Stiff neck		Yes	Yes
Kerning		No	Yes
Brudzinski		No	Yes
Petechiae		Yes	Yes
Hemodynamic instability		Yes	No
WBC/ μ l		22910 (94 % Neutrophils)	27330 (94 % Neutrophils)
CRP (mg/L)		91,4	91,8
Lumbar puncture	Appearance	Turbid	Turbid
	Leucocytes	1470	100
	Protein (g/L)	0,69	0,98
	Glucose: CSF/serum ratio	0,5	0,02
	Culture	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
Antibiotic	Molecule	Cefotaxime	Cefotaxime
	Dose	200 mg/kg/day	200 mg/kg/day
	Duration	7 days	7 days
Vasoactive drugs		Yes	No
Outcome		Favourable outcome with no complications	

WBC: white blood cells, CRP: C-reactive protein

DISCUSSION

Deficiencies in terminal complement components, such as the 7th component, predispose patients to an increased risk of recurrent meningococcal infections. A prospective Tunisian study evaluated the prevalence of complement deficiency in patients presenting with community acquired purulent meningitis within 122 patients. Fifteen patients presented with a complement deficiency (12.3 %), three with the seventh component deficiency (2.5 %) [2]. All children presenting with a second episode of bacterial meningitis should be screened for congenital immunoglobulin or complement deficiencies. Serological testing for HIV infection is requested if the parents have risk factors. For children who are at risk for development of splenic dysfunction or congenital asplenia, splenic function should be evaluated.

Some studies suggest complement system test should be considered even after one episode of invasive meningococcal infection because the prevalence of complement deficiencies could reach 20 to 28 % among patients with history of a meningococcal disease [3].

Some criteria could limit the systematic complement system test after one infection due to *Neisseria meningitidis*. The test is requested if the patient presents with family history of meningococcal infections, recurrent infections, infection due to rare serogroups of the bacteria often isolated in patients with complement deficiencies, fulminant meningitis and age less than 6 months or more than 5 years. Densen and al[4] made a study about 250 cases of terminal complement components deficiency and

showed that 93 % of these patients had their first meningococcal infection before the age of 6 months and after the age of 5 years.

For our patient, since she was eight, we could have screened for complement components deficiency after the first meningococcal meningitis. Preventive treatment could have prevented the second episode of *Neisseria meningitidis* meningitis.

The deficiency of the terminal components of the complement is to consider if, C3 and C4 are normal with very low CH50 and AP50 (< 10 %). The dosage of 5th to 9th components is needed to identify the type of deficiency [5].

Preventive treatment to reduce recurrences is indicated once the diagnosis of terminal components of the complement is made. First step is to educate the patient and his family about early signs of meningitis to avoid the delay diagnosis. The Center for Disease Control in the United States recommends tetravalent meningococcal vaccine for complement-deficient individuals [6].

Administration of prophylactic penicillin is effective in areas highly endemic for meningococcal infection; its efficacy remains controversial in non-endemic areas. Replacement therapy with C7 could theoretically correct the immune deficiency but it is not clinically practice [7].

REFERENCES

- [1] British Society for Immunology, Immunodeficiency; 2017.
- [2] Abdelmalek R, Kallel Sallemi M, Zerri Y, Kilani B, Laadhar L, Kanoun F et al. Le déficit héréditaire en complément au cours des méningites purulentes de l'adulte en Tunisie, Med. Mal. Infect. 2011;41; 206–208.
- [3] S. Sanges, B. Lopez, E. Hachulla, P.Y. Hatron, D. Launay, M. Labalette et al. Diagnosis of primary antibody and complement deficiencies in young adults after a first invasive bacterial infection, Clin. Microbiol. Infect. 2017;23 576.e1–576.e5.
- [4] P. Densen, complement deficiency and meningococcal disease Clin Exp Immunol 1991;86: 57–62.
- [5] M.-A.Rameix-Welti, J.B. H. Chedani, J.-M. Alonso, W.-H. Fridman, V. Fremeaux-Bacchi, *Neisseria meningitidis* infection Clinical criteria orienting towards a deficiency in the proteins of the complement, Press Med 2005; 34: 425–30.
- [6] Human Services, Control and Prevention of Meningococcal Disease and Control and Prevention of Serogroup C Meningococcal Disease : Evaluation and Management of suspected outbreaks, Morbidity and Mortality Weekly report 1997; 46:1–27 .
- [7] Y.C. Chiang, S.D. Shyur, L.H. Huang, T.C. Wen, M.T. Lin, H.C. Yang and al. Deficiency of the seventh component of complement in a Taiwanese boy, J Formos Med Assoc 2006;105: 770–4

Fente labiale de diagnostic prénatal associée à une atrésie choanale bilatérale : Challenge thérapeutique à propos d'un nouveau-né

Ben Hfaiedh. J ⁽¹⁾, Blibech. S ⁽¹⁾, Ayadi. I ⁽²⁾, Kammoun. H ⁽¹⁾, Ben Salem. H ⁽¹⁾,
Kasdalla. N ⁽¹⁾, Brahem. H ⁽²⁾, Daiiki. M ⁽³⁾, Ben Mhemmed. R ⁽²⁾
Labbene. I ⁽³⁾, Douagi. M ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Service de Néonatalogie et Réanimation Néonatale

⁽²⁾ Service d'ORL et de Chirurgie Maxillofaciale

⁽³⁾ Service d'Anesthésie

Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis

ABSTRACT

Introduction : L'atrésie choanale (AC) est une interruption congénitale rare de la communication entre les fosses nasales et le nasopharynx. Son incidence moyenne est de 1 pour 6000 naissances. Elle peut être isolée ou syndromique.

Objectif : Rapporter une association rare d'une AC bilatérale et une fente labio-alvéolaire.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective faite au service de pédiatrie de la Rabta, entre 2010 et 2017. Parmi les 40 cas d'hyperinsulinisme diagnostiqués au cours de la période d'étude, nous nous sommes intéressés aux trois patients ayant subi une pancréatectomie.

Observation : Il s'agit d'un nouveau-né de sexe masculin, issu d'un mariage non consanguin, d'une mère âgée de 27 ans sans antécédents particuliers avec notion d'exposition à des radiations ionisantes durant sa grossesse, et découverte aux échographies anténatales de fente labiale isolée chez le fœtus. Le patient est né à terme, par voie basse, avec bonne adaptation à la vie extra-utérine et dans un tableau de détresse respiratoire. À l'examen, il avait une fente labio-alvéolaire unilatérale droite avec une AC bilatérale objectivée par l'absence de passage de la sonde bilatéralement dans les deux choanes, avec déviation de la cloison vers le côté gauche, confirmée par un scanner du massif facial, sans autres malformations évidentes à l'examen. L'échographie cardiaque, dans le cadre du bilan polymalformatif, a montré une communication inter-auriculaire. Le nouveau-né a été opéré à 9 jours de vie par () sous anesthésie générale avec suites opératoires simples.

Conclusion : L'AC bilatérale doit être dépistée à la période néonatale avec recherche d'éventuelles malformations associées. La chirurgie endonasale sous guidage endoscopique demeure la technique de traitement de choix.

Mots clés : atrésie des choanes, bilatérale, nouveau-né, fente labiale, traitement endonasal

ABSTRACT

Introduction : Choanal atresia (CA) is a rare congenital interruption of communication between the nasal cavity and the nasopharynx. Its average incidence is 1/6000 births. It can be isolated or syndromic.

Aim : Describe a rare association of bilateral CA and cleft lip-alveolar cleft.

Observation: This is a newborn male baby, whose parents are non consanguineous, from a 27 year old mother whos hadn't particular family history, with the notion of exposure to ionizing radiation during pregnancy, and discovery on antenatal ultrasound of an isolated cleft lip in the foetus. The patient was born at term and by vaginal delivery. He had a respiratory distress. On examination, he had a right unilateral cleft lip-alveolar cleft with bilateral CA objectified by the absence of passage of the probe bilaterally in the two choanas, with deviation of the septum towards the left side, confirmed by a CT scan of the facial mass, without other obvious malformations on examination. Cardiac ultrasound, as part of the polymalformative assessment, showed interatrial communication. The newborn was operated on at 9 days of life by () under general anaesthesia with simple post-operative follow-up.

Conclusion: Bilateral CA must be screened in the neonatal period with a search for possible associated malformations. Endonasal surgery under endoscopic guidance remains the treatment technique of choice.

Key words: choanal atresia, bilateral, newborn, cleft lip, endonasal treatment

INTRODUCTION

L'atrésie bilatérale des choanes (AC) est une anomalie congénitale rare qui concerne 1/8000 naissances. Elle est caractérisée par un rétrécissement ou une absence de communication entre la cavité nasale et le nasopharynx, complet ou partiel, de nature osseuse membraneuse ou mixte [1]. Elle peut être isolée ou associée à d'autres malformations s'intercalant ainsi dans le syndrome CHARGE qui est l'entité la plus fréquente et la plus décrite (associant colobome, cardiopathie, anomalies génito-urinaires, anomalie des oreilles et trouble du développement) [2], dont la prévalence atteint 1/8500 to 1/15 000 et auquel peut s'associer une fente labiale documentée dans plusieurs études au fil des années dans 15 à 48% des cas [2, 3]. Le diagnostic est clinique et la tomodensitométrie permet de guider l'attitude thérapeutique par la suite [4].

OBSERVATION

Il s'agit d'un nouveau-né de sexe masculin, issu d'un mariage non consanguin, d'une mère âgée de 27 ans sans antécédents particuliers avec notion d'exposition à des radiations ionisantes durant sa grossesse, et découverte aux échographies anténatales de fente labiale isolée chez le fœtus. Elle était immunisée contre la toxoplasmose et la rubéole. La grossesse était bien suivie menée sans dygsravidies et sans prise médicamenteuse durant son déroulement. Le patient est né à un terme de 39 semaine d'aménorrhée et 3 jours et par voie basse. Il était eutrophique (poids de naissance à 3520 grammes) et il avait une bonne adaptation à la vie extra-utérine. Il était admis dans notre service à une heure de vie pour prise en charge et exploration d'une détresse respiratoire néonatale. A l'examen, le nouveau-né avait une polypnée à 62 cycles/minutes, un score de silveman à 5 (battement des ailes du nez, tirage et geignement audible à distance), mais il avait une saturation en oxygène correcte à 100% et il était stable sur le plan hémodynamique avec une auscultation cardiaque normale. Par ailleurs, il avait une fente labio-alvéolaire unilatérale droite avec une AC bilatérale objectivée par l'absence de passage de la sonde bilatéralement dans les deux choanes, avec déviation de la cloison vers le côté gauche. Le reste de l'examen était normal sans malformations évidentes. Il a été conditionné, avec mise sous hood à 6L/ minutes et perfusé par du sérum glucosé à 10% à raison de 70 mL/Kg/j. Ses examens biologiques étaient normaux. Un scanner du massif facial a été pratiqué à 7 jours de vie confirmant le diagnostic. Dans le cadre du bilan polymalformatif, l'échographie cardiaque a montré une communication inter-auriculaire. Le nouveau-né a été opéré à 9 jours de vie par () sous anesthésie générale avec suites opératoires simples.

DISCUSSION

L'AC bilatérale est une pathologie malformative pouvant s'intercaler dans un syndrome polymalformatif rendant ainsi son étiopathogénie un sujet

de controverse. Son incidence est estimée à 1/3100 naissances dans la population nord africaine [5]. Le nouveau-né n'ayant pas de réflexe respiratoire buccal, menant à la découverte anténatale d'une forme bilatérale responsable de détresse respiratoire néonatale sévère avec cyanose, nécessitant une prise en charge médico-chirurgicale urgente [6]. La prédominance selon le genre demeure un sujet de controverse. En effet, certains auteurs ont rapporté une prédominance féminine [4,7], tandis que d'autres n'ont pas noté une prédominance selon le genre [5]. La nature de cette obstruction choanale était souvent mixte dans environ 70% des cas, osseuse dans 30% des cas et moins fréquemment membraneuse, selon plusieurs études [8, 7].

Sur le plan anatomique, l'AC comporte 4 parties : cavité nasale étroite, de l'os en latéral, une obstruction par la plaque ptérygoïde médiane, et une obstruction médiane par un vomer épaissi, et une obstruction membranaire [9].

L'étiopathogénie n'est pas bien élucidée. En effet, l'AC peut être isolée. Embryologiquement, les choanes nasales se développent entre la troisième et la septième semaine d'aménorrhée, suite à la rupture du pli épithélial vertical entre le sillon olfactif et le toit de la cavité buccale primaire (stomodeum). Plusieurs théories ont essayé d'expliquer la pathogénèse de l'AC : la persistance de la membrane buccopharyngée, la persistance de la membrane nasobuccale de Hochstetter, la résorption incomplète du mésoderme nasopharyngé et la mauvaise orientation locale de la migration des cellules de la crête neurale. Ces théories sont associées à des études moléculaires et génétiques afin de mieux comprendre la pathogénie de l'atrésie des choanes surtout dans son cadre syndromique polymalformatif [10, 11]. Ainsi, dans ce contexte, l'entité polymalformative la plus décrite est le syndrome de CHARGE qui englobe un colobome, une cardiopathie, des anomalies génito-urinaires, une anomalie des oreilles et un trouble du développement [2]. Par ailleurs, une association à une fente labiale ou palatine ou labio-palatine à ce syndrome a été rapportée dans plusieurs études dont la prévalence varie de 15 à 48% [2, 3]. Dans une étude réalisée à l'hôpital Boston entre 1998 et 2016 sur 44 enfants avec un diagnostic de syndrome CHARGE, 11 (25 %) avaient une fente palatine avec ou sans fente labiale dont 8 garçons et 3 filles [12]. En fait, Environ 30% des fentes labio-palatines et 50% des fentes palatines isolées, sont syndromiques [13]. Sur 275 syndromes qui incluent une fente labio-palatine comme caractéristique principale, 75% ont une cause génétique connue [14]. Le plus connu est le syndrome de van der Woude, mais ce trouble ne représente que 2 % des fentes oro-faciales, la trisomie 21, le syndrome de Goldenhar, Treacher Collins [15]. Beaucoup d'anomalies pouvant s'associer à une AC bilatérale ont été rapportées : atrophie du nerf optique, anomalie de fermeture du tube neural, omphalocèle ou atrésie de l'œsophage [16].

La tomodensitométrie occupe une place importante dans la confirmation mais surtout la caractérisation et l'évaluation de l'AC. Elle remplace de nos jours l'endoscopie exploratrice sous anesthésie générale qui est beaucoup plus utilisée en per ou en post-opératoire [17]. Le scanner est important pour évaluer, en préopératoire, la zone d'oblitération de la choane postérieure avec les dimensions du nasopharynx. Par ailleurs, chez les patients avec AC, les troubles congénitaux associés doivent être dépistés par échographie cardiaque, rénale un examen otorhinolaryngologique et un examen ophtalmologique [7, 18].

Le but de la prise en charge est de restaurer des conduits aériens normaux et suffisamment perméables. Le traitement chirurgical se base sur plusieurs techniques mais les voies endoscopiques sont privilégiés en premier lieu (la voie transpalatine, transeptale et la voie transnasale). Les indications dépendent essentiellement de l'âge du patient, du caractère uni ou bilatéral de l'AC, sa nature osseuse ou membraneuse ou mixte, l'existence d'anomalies associées, et l'efficacité démontrée antérieurement de la technique chirurgicale à utiliser.

Dans le cadre du traitement symptomatique, et en cas d'AC bilatérale, il est indispensable dans les formes sévères de détresse respiratoire néonatale et en attendant l'acte chirurgical, d'assurer la liberté des voies aériennes par la mise d'une canule de Mayo ou de Guedel. En cas d'échec, un transfert en unité de réanimation avec intubation orotrachéale, à proximité d'une unité otorhinolaryngologique est indiquée. La trachéotomie est réservée aux formes avec malformations crânio-faciales ou cardiorespiratoire [19].

La méthode thérapeutique demeure un sujet de controverse. Il n'existe aucun consensus jusqu'à l'heure actuelle quant à la technique idéale pour corriger cette malformation. La seule règle acceptée unanimement est que cette anomalie doit être corrigée le plus rapidement possible [20]. Cependant, elles sont toutes réalisées sous anesthésie générale. La ponction nasale est la pratique d'une dilatation simultanée et à l'aveugle des 2 choanes pour ne pas risquer un déplacement du septum et donc celui des os ptérygoïdes latéralement. Les « écarteurs de Fearon » sont retirés le temps de placer un cathéter en caoutchouc rouge qui cheminera en intranasal et ressortira par la bouche puis ils seront replacés en attendant la préparation des « stents » et leurs mises en places [21]. Certains auteurs la décrivaient comme efficace [22]. La ponction nasale a été délaissée au profit de la technique transnasale endoscopique. Par contre, dans l'approche microscopique par perforation transnasale, la choane est ouverte à l'aide d'un « foret » sur son bord inféromédial, le plus largement possible avec résection du vomer avec mise en place d'un cathéter puis d'un stent à la fin de l'acte [23]. Quant à l'approche trans-septale sublabiale, est principalement utilisée dans les cas d'atrésie choanale unilatérale. Elle est classi-

quement réalisée lorsque l'enfant présente simultanément des anomalies intranasales et/ou faciales avec recours à la correction de l'atrésie choanale, à une reconstruction septale et une chirurgie nasale externe [21]. La voie transnasale sous video endoscopie, quant à elle, est devenue l'approche la plus employée. Elle permet d'offrir une excellente visualisation et un éclairage du champ opératoire et une résection sûre et contrôlée du tissu obstructif atrétique [24]. La méthode par laser est utilisée surtout en cas de récurrence après une voie transpalatine [19]. Cette méthode le laser a un taux de succès de 80 à 100% dans l'AC bilatérale [23].

Dans l'étude faite par Isaac et al [12] sur 44 patients avec syndrome de charge, la réparation chirurgicale de l'AC et la fente labiale unilatérale a été effectuée à un âge moyen de 3,6 mois avec des extrêmes allant de 2 à 5 mois. Dans l'étude faite par El Jaziri à FES, 16 patients ont été opérés par voie endoscopique endonasale avec un âge moyen de 4 jours [25]. Dans l'étude réalisée par Eladl et al, qui a inclus 112 patients avec AC bilatérale de 1998 à 2015, l'âge moyen de traitement par voie endonasale était de 8,75 jours avec des extrêmes allant de 1 à 28 jours. Les principales complications post-opératoires dépendent de la technique utilisée et de la nature de l'atrésie. Les complications non spécifiques regroupent le saignement per opératoire, les croûtes, les synéchies ou la perforation. Quant aux complications spécifiques, elles sont représentées par la récurrence, la fistule palatine et la sténose qui est la complication la plus redoutable. Al Jaziri a rapporté un cas de décès à J2 post-opératoire et un cas de fente vélo-palatine [25]. Dans l'étude d'Eladl et al [7], la resténose était plus fréquente dans les techniques avec mise en place d'un stent 49,3% vs 20,6%.

CONCLUSION

L'AC est une malformation congénitale rare dont la prévalence est de 1/5000 à 1/8 000. Elle peut s'insérer dans le cadre d'un regroupement syndromique ou s'associer à des malformations d'organes isolées sporadiques. Elle peut être favorisée par des mécanismes génétiques mais son étiopathogénie n'est pas bien documentée. La nature mixte de l'atrésie est la plus fréquente. Les formes bilatérales se manifestent habituellement par une détresse respiratoire néonatale assez caractéristique car cédant lors des pleurs ou avec la mise en place d'une canule buccale. Le diagnostic est avant tout clinique et doit être posé en urgence dans les formes bilatérales menaçant le pronostic vital afin de réaliser une prise en charge précoce. Actuellement le scanner constitue la procédure de choix dans le choix thérapeutique.

REFERENCES

- [1] Daniel SJ. The upper airway: Congenital malformations. Paediatr Respir Rev. 2006;7 (Suppl 1): S260-3.

- [2] Issekutz KA, Smith IM, Prasad C, Graham Jr JM, Blake KD. An epidemiological analysis of charge syndrome: preliminary results from a canadian study. *Am j med genet A*. 2005;133(3):309-17.
- [3] Tellier AL, Cormier-Daire V, Abadie V, Amiel J, Sigaudy S, Bonnet D, et al. CHARGE syndrome: report of 47 cases and review. *Am J Med Genet*. 1998;76(5):402-9.
- [4] Hajri H, Mannoubi S, Mathlouahi N, Kaffel N, Marrakchi M, Kooli H, et al. Imperforation choanale aspects cliniques, approche thérapeutique j. *Tun orl - n°17 décembre 2006* ; P30-34.
- [5] Bergstrom L, Owens O. Posterior choanal atresia: a syndromal disorder. *Laryngoscope*. 1984 ; 94 :1273-6.
- [6] Murray S, Luo L, Quimby A, Barrowman N, Vaccani JP, Caulley L. Immediate versus delayed surgery in congenital choanal atresia: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;119:47-53.
- [7] Eladl HM, Khafagy YW. Endoscopic bilateral congenital choanal atresia repair of 112 cases, evolving concept and technical experience. *Int Journal of Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;85:40-5.
- [8] Brown E, Smith T, Armstrong E, Grundfast K. The evaluation of choanal atresia by computed tomography, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1986;12(1):85-98.
- [9] Shawky ME. Transnasal endoscopic management of congenital bilateral choanal atresia with and without stenting. *PAN Arab J. Rhinol*. 2011;1(1):17-22.
- [10] Rajan R, Tunkel DE. Choanal Atresia and Other Neonatal Nasal Anomalies. *Clin Perinatol*. 2018;45(4):751-7.
- [11] Kurosaka H. Choanal atresia and stenosis: Development and diseases of the nasal cavity. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2019;8(1):e336.
- [12] Isaac KV, Ganske IM, Rottgers SA, Lim SY, Mulliken JB. Cleft Lip and Palate in CHARGE Syndrome. *Cleft Palate Craniofac J*. 2017;55(3):342-7.
- [13] Jugessur A, Rahimov F, Lie RT, Wilcox AJ, Gjessing HK, Nilsen RM, et al. Genetic variants in IRF6 and the risk of facial clefts: single-marker and haplotype-based analyses in a population-based case-control study of facial clefts in Norway. *Genet Epidemiol*. 2008;32:413-24.
- [14] Leslie E, Marazita M. Genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Med Genet*. 2013;163(4):246-58.
- [15] Brihaye P, Delpierre I, De Villé A, Johansson AB, Biarent D, Mansbach AL. Comprehensive management of congenital choanal atresia. *Int J of Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;98:9-18.
- [16] Kaplan LC. The Charge Association: choanal atresia and multiple congenital anomalies. *Pediatr otolaryngol*. 1989;20:66-72.
- [17] Froehlich P, Roger G, Garabedian N, van Den Abbeele T, Lescanne E, Nicollas R. Prise en charge de L'atrésie choanale. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 2008;125(1):46-51.
- [18] Hengerer AS, Newburg JA. Congenital malformations of the nose and paranasal sinuses, in: C.D. Bluestone, S.E. Stool (Eds.), *Pediatr. Otolaryngol*. (2), Saunders, Philadelphia, PA, 1990, pp. 727-728.
- [19] Rombaux Ph, Hamoir M, Gilain V et al. Les atrésies choanale: à propos d'une série rétrospective de 39 cas. *Rev Laryngol Otol Rhinol*. 2001;122:147-54.
- [20] Cedin Ac, Fujitar, Cruz Olm. Endoscopic transeptal surgery for choanal atresia with a stentless folded-over-flap technique. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135:693-8.
- [21] Gujrathi Cs, Daniel Sj, James Al, forte v. Management of bilateral choanal atresia in the neonate : an institutional review. *Int J of pediatr otorhinolaryngol*. 2004;68:399-407.
- [22] Sadek SAA. Congenital bilateral choanal atresia. *Int J of pediatr otorhinolaryngol*. 1998;42:247-56.
- [23] Richardson Ma, Osguthorpe Dj. Surgical management of choanal atresia. *Laryngoscope*. 1988;98: 915-8.
- [24] Forer B, Landsberg R, Derowe A. Endoscopic choanal atresia repair. Operative techniques in otolaryngology -head and neck surgery. 2001;12:224-8
- [25] La prise en charge neonatale des atrésies choanales : A propos de 05 cas [Thèse]. *Médecine : Fès*; 2012. 158 p.

Phenotypical diversity in three family members with LEOPARD syndrome caused by Tyr279Cys mutation in PTPN11 gene

Ben Aziza. R ^(1,3), Mezghani. F ^(1,3), Jbebli. E ^(1,3), Kraoua. L ^(2,3), Rhayem. S ^(1,3), Fedhila. F ^(1,3), Mrad. R ^(2,3), Haddad. S ^(1,3), Khemiri. M ^(1,3)

⁽¹⁾ Département de Pédiatrie A, Béchir Hamza Children's Hospital, 1006, Tunis, Tunisia

⁽²⁾ Département de Congénital et Héritaire Diseases, Charles Nicolle Hospital, 1006, Tunis, Tunisia

⁽³⁾ Manar University, Medicine School of Tunis, 1007, Tunis, Tunisia

ABSTRACT

LEOPARD syndrome (LS) is an inherited autosomal dominant disorder caused by mutations in the PTPN11, RAF1 and BRAF genes. Its major characteristics include: multiple Lentigines, Electrocardiographic conduction abnormalities, Ocular hypertelorism, Pulmonary stenosis, Abnormal genitalia, Retardation of growth and sensorineural Deafness. In this paper, we report the cases of three family members from two generations presenting with multiple lentigines and café-au-lait spots. Direct sequencing of the patients' genomic DNA revealed that all three had a recurrent mutation in the PTPN11 gene (c.836A>G / p.Tyr279Cys), confirming LEOPARD syndrome. Our paper shows the variable expressivity of the syndrome despite point mutation identified in our patients.

Key words : Multiple lentigines, Café-au-lait spots, LEOPARD syndrome, PTPN11 gene mutation

RESUME

Le syndrome de LEOPARD est une affection héréditaire rare qui se transmet selon le mode autosomique dominant. Elle est due à des mutations des gènes PTPN11, RAF1 and BRAF. Les principales anomalies sont résumées dans l'acronyme LEOPARD: Lentigines multiples, anomalies de conduction à l'ECG, troubles Oculaires, sténose Pulmonaire, Anomalie des organes génitaux, Retard de croissance et surdité neurosensorielle. Dans cet article, nous rapportons les cas de trois membres d'une famille sur deux générations présentant des lentigines multiples et des taches café-au-lait. Le séquençage direct de l'ADN génomique des patients a révélé une mutation récurrente du gène PTPN11 (c.836A>G/ p.Tyr279Cys) pour les 3 cas, confirmant le syndrome de LEOPARD.

Mots clés : Multiples lentigines, Tâches café-au-lait, Syndrome de LEOPARD, Mutation du gène PTPN11

INTRODUCTION

LEOPARD syndrome is a heterogeneous disorder affiliated with the family of neuro-cardiofacio-cutaneous syndromes, inherited as an autosomal dominant trait with full penetrance and variable expressivity [1]. It is the phenotypic expression of missense mutations in the protein tyrosine phosphatase nonreceptor-type 11 (PTPN11) gene, encoding protein SHP2 [2]. This protein plays the main role in several signal transduction pathways, mainly the RAS-mitogen activated protein kinase (MAPK), which are important for cell cycle regulation, differentiation, growth, and aging [2,3]. LS was firstly reported by Zeisler and Becker in 1936, in a 24-year-old woman presenting with multiple lentigines, increasing in number from birth to puberty [2]. A few decades later, Gorlin et al. reviewed this disorder and introduced the LEOPARD acronym supporting the concept of a more generalized condition [4]. The acronym stands for: multiple Lentigines, Elec-

trocardiographic conduction abnormalities, Ocular hypertelorism, Pulmonary stenosis, Abnormal genitalia, growth Retardation and sensorineural Deafness [4]. Patients with LS do not usually present with all of these classical clinical features. However, multiple lentigines, are considered to be the most striking sign, even if they may be lacking in the early childhood. They are flat, black-brown macules, mainly affecting the face, the neck and the upper chest but can appear all over the body, invariably sparing the mucosa [2,5]. Associated café-au-lait spots have also been reported in some patients with LS [2,3].

Herein, we describe a family with members exhibiting multiple lentigines and café-au-lait spots.

PATIENTS AND METHODS

The family members were from two generations: father and his two children. The father was never diagnosed with LS before and had no medical record. Clinical data for the two children were col-

lected from their medical records. DNA samples of the two parents and both children were taken after consent. The molecular analysis of the patients' DNA was performed by next-generation sequencing (NGS).

CASES

Case 1 : The father was a 51-year-old male with no medical history of deafness, cryptorchidism or pulmonary stenosis. The lentigines were noticed in the early childhood and had progressively increased until puberty. They were taken for freckles and birth marks. By history, his elder brother appeared to be having the same skin lesions. Neither the brother nor the other siblings were seen or examined.

The patient was 160 cm tall and weighed 70 kg, with no dysmorphic features. There were multiple dark-brown macules, mainly on the face, with two café-au-lait spots on the trunk.

Case 2 : The 13-year-old son had a medical history of bilateral cryptorchidism for which he underwent orchidopexy at the age of 14 months. He was also operated for umbilical hernia at the age of 8 years. He had mild learning difficulties resulting in a poor school performance. On physical examination, a short stature (132 cm) below 25th percentile and dysmorphic features were noticed: hypertelorism and large low-set ears. He presented with multiple dark-brown lentigines mainly on the face 1 to 4 mm in size and café-au-lait spots with the largest one on the right ankle measuring 2 cm (Figure 1). The lentigines were firstly noticed at the age of 3 years, and had multiplied and become darker by time. Neither chest deformation nor skeletal anomalies were noticed.

The clinical evaluation of LEOPARD syndrome was based on an electrocardiogram (ECG), dynamic ECG (holter monitor), an echocardiogram, an audiometry and an MRI for the brain. They were all normal. An ophthalmologic examination was performed and showed myopia. Blood smear revealed bicytopenia: leucopenia at 3000/ μ L and thrombocytopenia at 120.109/L. A bone marrow biopsy was performed and showed no sign of myelodysplasia.



Figure 1 : Typical lentigines and café-au-lait spots on the right ankle (case 2)

Case 3 : The 8-year-old daughter underwent cochlear implantation on the left side at the age of 3 years, for congenital sensorineural hearing loss. The parents reported a gross motor and speech delay with real improvement after speech and language therapy. On general examination, she had low-set ears and ocular hypertelorism like her brother, added to dental implantation abnormalities. She was 112 cm tall (<3rd percentile). She presented with multiple lentigines on the neck, trunk, and lower extremities, and multiple café-au-lait spots, with the largest one measuring 1cm located in the left iliac fossa. The first lentigo had appeared at the age of 5 years. As for the café-au-lait spots, they had been noticed since birth. That was the case for her elder brother too. The electrocardiogram, dynamic ECG (holter monitor), echocardiogram and brain MRI showed no abnormalities. The ophthalmologic examination revealed bilateral amblyopia. Abdominal ultrasound showed no kidney or ovary abnormalities.

Both children were a product of a nonconsanguineous marriage, uneventful pregnancies and deliveries with no perinatal complications.

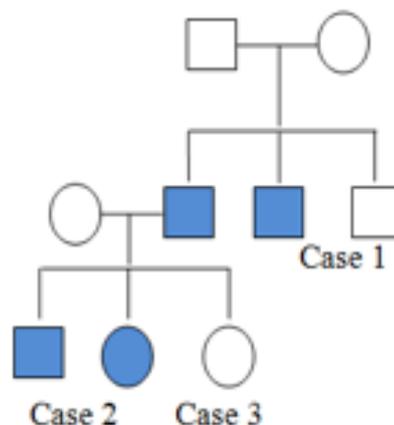


Figure 2 : Family pedigree. Filled symbols indicate the affected individuals based on clinical grounds.

Genetic investigations:

Molecular analysis of genomic DNA of the parents and their two children by NGS revealed a heterozygous missense mutation in PTPN11, (c.836A>G;p.Y279C) in the 7th exon for the three clinically affected patients, which is one of the most recurrent mutations for LS. The mother carried the wild-type allele of the identified PTPN11 variant.

Table 1 : Clinical manifestations of the three cases

Manifestations		Case1	Case2	Case3
L	Multiple Lentigines	+	+	+
E	ECG abnormalities	-	-	-
O	Ocular hypertelorism	-	+	+
P	Pulmonary stenosis	-	-	-
A	Abnormal genitalia	-	+	-
R	Growth Retardation	+	+	+
D	Sensorineural Deafness	-	-	+
Skin	Café-au-lait spots	+	+	+
Ears	Low-set ears	-	+	+
Hematological	Thrombocytopenia	-	+	-
	Leukopenia	-	-	-
Others	Speech delay	-	-	+
	Gross motor delay	-	-	+
	Dental implantation abnormalities	-	-	+
	Umbilical hernia	-	+	-
	Myopia	-	+	+

DISCUSSION

We presented the case of a family showing the same point mutation with variable expressivity. Extremely variable phenotypes have been reported in relation to LS. Voron et al. categorized the LS manifestations as follows: cutaneous abnormalities, cardiac abnormalities, genitourinary abnormalities, endocrine findings, neurogenic defects, cephalofacial dysmorphism, short stature, skeletal anomalies, and familial history consistent with an autosomal dominant mode of inheritance. They established minimal diagnostic criteria for LS: multiple lentigines with at least two of the other major features or, if lentigines are absent, three of the other cardinal features and a first-degree relative with LS [6]. All our patients meet these criteria.

Skin lesions

Both lentigines and café-au-lait spots were noticed in our reported cases. Lentigines are the most prominent manifestation of LS, present in more than 90% of the patients [5]. They develop classically during childhood, increasing in number and darkening in color with age. Café-au-lait spots can be also observed, alone or in association with lentigines, in up to 70–80% of the patients [5].

Cases 2 and 3 had café-au-lait spots were noticed at birth. The diagnosis was not made until the age of 3 years for the boy (case2) and 5 years for the girl (case 3) when lentigines began to appear. In the literature review, the mean age at report was also around infancy and during childhood [2,5].

Dysmorphic features

Dysmorphic features can occur or be only mildly expressed in newborns and infants [2], explaining the absence of these clinic signs in the father (case 1). Both children (case 2 and 3) displayed hypertelorism and low-set ears. Hypertelorism is virtually present in all cases [5] while low set-ears are less frequently reported.

Cardiovascular system

Fortunately, no hypertrophic cardiomyopathy (HCM) was noted in our patients even though it is considered to be the most frequent cardiac ano-

maly observed in up to 80% of cases [2,5]. Careful cardiological assessment is required as HCM, electrocardiographic and ultrasound abnormalities such as ventricular hypertrophy, right atrial enlargement, right bundle branch, paroxysmal atrial tachycardia, atrial fibrillation, prolonged PR interval, left anterior and posterior hemiblocks, bundle branch block or complete atrio-ventricular block, may occur later [5,7].

Growth retardation and skeletal anomalies

Only 25% of affected individuals express growth retardation [5,6]. Short stature was noticed in all our cases. Meanwhile, none of our three patients showed skeletal anomalies such as broad chest, pectus carinatum or excavatum. Thorax anomalies are found in up to 75% [2]. These signs are more common in newborns, and may have disappeared in time.

Neurological abnormalities

Visual abilities are commonly impaired [5], in agreement with our results, requiring regular follow up and correcting of the refractive ametropia. Mild learning difficulties are reported in about 30% of the cases [2]. Poor school performances and speech delay were found in both children (case 2 and 3), while their father was not evaluated. Both of them (case 2 and 3) underwent brain imaging as suggested for LS patients displaying neurologic abnormalities [5].

Sensorineural hearing loss

Sensorineural deafness occurs in about 15–25% of patients [2,5]. Although most cases are diagnosed at birth or during childhood, hearing tests are required to adulthood for the brother since deafness may occur later in life [2,5].

Genitourinary abnormalities

Bilateral cryptorchidism, reported in case 2, occurs in about half male cases. His sister may show late onset of puberty as well as hypoplastic ovary.

Other clinical manifestations

Dental anomalies might be expected in some cases of LS. They are due to damage of neural crest cells that participate in the formation of the teeth [8]. Case reports showed variability in the dental phenotype. High-arched palate, primary maxillary central incisor caries, missing primary mandibular left lateral incisor and increased overjet have been described [8]. Dental abnormal implantation was reported in our study (case3).

Case 2 displayed umbilical hernia, which was rarely reported in literature reviews [5].

Tumors

Mutations in RAS genes can lead to overactive signaling inside the cell, ultimately leading to cancer, particularly acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia and rhabdomyosarcoma [10]. Thus, LS patients with PTPN11 mutations should be closely monitored for malignancy, particularly du-

ring their childhood. Fortunately, for case 2, bone marrow biopsy showed no sign of myelodysplasia. For the other two cases, blood smear was normal.

Mutations

The identification of the causative genes that underlie LS has facilitated molecular diagnosis of these disorders, enabling the evaluation of genotype-phenotype relationships. To date, 12 missense PTPN11 related to LS have been identified: Tyr-279Cys/Ser, Ala461Thr/Ser, Gly464Ala, Thr468Met/Pro, Arg498Leu/Trp, Gln506Pro, and Gln510- Glu/Pro [3,5,11]. The cases we reported carry the c.836A > G missense mutation in exon 7 (p.Tyr279Cys), which is one of two most frequent mutations that account for more than 60% of cases [2,4,5]. Short stature, characteristic facies, deafness and developmental delay are classically associated with the p.Tyr279Cys mutation [4,5,11]. However, long-term cardiac evaluation should be considered in our cases since HCM rarely lacks.

In **CONCLUSION**, familial lentigines and café-au-lait spots must trigger a search for LEOPARD syndrome. Although all family members included in our study had the same p.Tyr279Cys mutation in PTPN11, clinical features were not identical, thus showing the phenotypical diversity of the point mutation.

REFERENCES

- [1] Nemes E, Farkas K, Kocsis-Deák B, Drubi A, Sulák A, Tripolszki K, et al. Phenotypical diversity of patients with LEOPARD syndrome carrying the worldwide recurrent p.Tyr279Cys PTPN11 mutation. *Arch Dermatol Res*. 2015 Dec;307(10):891-5.
- [2] Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008 Dec;3(1):13.
- [3] Alfurayh N, Alsaif F, Alballa N, Zeitouni L, Ramzan K, Imtiaz F, et al. LEOPARD Syndrome with PTPN11 Gene Mutation in Three Family Members Presenting with Different Phenotypes. *J Pediatr Genet*. 2020 Dec;09(04):246-51.
- [4] Gorlin RJ. Multiple Lentigenes Syndrome: Complex Comprising Multiple Lentigenes, Electrocardiographic Conduction Abnormalities, Ocular Hypertelorism, Pulmonary Stenosis, Abnormalities of Genitalia, Retardation of Growth, Sensorineural Deafness, and Autosomal Dominant Hereditary Pattern. *Am J Dis Child*. 1969 Jun 1;117(6):652.
- [5] Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F. LEOPARD Syndrome: Clinical Features and Gene Mutations. *MSY*. 2012;3(4):145-57.
- [6] Voron DA, Hatfield HH, Kalkhoff RK. Multiple lentigines syndrome. *The American Journal of Medicine*. 1976 Mar;60(3):447-56.
- [7] Limongelli G, Pacileo G, Marino B, Digilio MC, Sarkozy A, Elliott P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syndrome. *Am J Cardiol*. 2007 Aug 15;100(4):736-41.
- [8] Cao H, Alrejaye N, Klein OD, Goodwin AF, Oberoi S. A review of craniofacial and dental findings of the RASopathies. *Orthod Craniofac Res*. 2017 Jun;20:32-8.
- [9] Kalev I, Muru K, Teek R, Zordania R, Reimand T, Köbas K, et al. LEOPARD syndrome with recurrent PTPN11 mutation Y279C and different cutaneous manifestations: two case reports and a review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2010 Apr;169(4):469-73.
- [10] Chen Y, Takita J, Hiwatari M, Igarashi T, Hanada R, Kikuchi A, et al. Mutations of the PTPN11 and RAS genes in rhabdomyosarcoma and pediatric hematological malignancies. *Genes Chromosomes Cancer*. 2006 Jun;45(6):583-91.
- [11] Zhang J, Shen J, Cheng R, Ni C, Liang J, Li M, et al. Identification of a PTPN11 hot spot mutation in a child with atypical LEOPARD syndrome. *Molecular Medicine Reports*. 2016 Sep;14(3):2639-43.

Syndrome de Tourniquet est aussi possible congénital ! A propos de deux prématurés

Hafaiedh. J , Blibech. S , Kasdallah. N , Ben Salem. H , Douagi. M

Service de Néonatalogie et de Réanimation Néonatale.
Hôpital militaire principal d'instruction de Tunis

ABSTRACT

Introduction : le syndrome du Tourniquet (ST) est la striction d'un appendice corporel par un cheveu (syndrome du cheveu étrangleur), un lien textile ou d'autre nature. Affectant principalement les orteils et les doigts, la striction peut occasionner une nécrose ischémique.

Objectif : Décrire le syndrome du tourniquet à travers deux observations dont une originale congénitale.

Observation 1 : Il s'agit d'un nouveau-né de sexe masculin premier jumeau, admis pour la prise en charge d'une prématurité de 34 semaines d'aménorrhée (SA). Il est issu d'une mère atteinte d'un déficit en protéine S et porteuse d'un utérus unicorne. La grossesse était gémellaire par procréation médicalement assistée. Elle a bénéficié d'un cerclage à 14 SA. L'accouchement a eu lieu par césarienne pour présentation de siège et rupture prématuré des membranes (RPM) de 4 jours. Il était eutrophique pour son terme PN 1910g avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine. Il avait, à la naissance, un talon droit dédoublé luisant en boule et strangulé par un fil noir. L'ablation a été pratiquée en urgence. Les suites étaient marquées par la récupération d'un talon normal au bout de 10 jours de vie. Le diagnostic de fil de cerclage migrant vers le talon à l'occasion de la RPM a été retenu.

Observation 2 : Il s'agit d'un nourrisson de sexe masculin qui consulte à l'âge de 4 mois pour une inflammation du 4ème orteil du pied droit. Ancien prématuré de 33 SA, PN 2000g, âge corrigé de 2 mois, il n'avait pas de complication à la période néonatale. L'orteil était strangulé par un cheveu de sa mère enroulé à quatre fois autour du repli entre phalange-phalangine. Le retrait du cheveu a permis de sauver le 4ème orteil d'une nécrose ischémique.

Conclusion : Le syndrome de Tourniquet est une urgence diagnostique et thérapeutique rare. Sa survenue à la naissance par un fil de cerclage sur le talon n'a jamais été décrite.

Mots clés : atrésie des choanes, bilatérale, nouveau-né, fente labiale, traitement endonasal

ABSTRACT

Introduction : Tourniquet syndrome (TS) is the constriction of a body appendage by a hair (strangulation hair syndrome), textile or other tie. Affecting mainly the toes and fingers, the constriction may result in ischaemic necrosis.

Objective : To describe the tourniquet syndrome through two observations, one of which is an original congenital case.

Observation 1 : It is about a male first twin infant hospitalized for management of prematurity at 34 weeks of amenorrhoea (SA). He was born to a mother with protein S deficiency and a unicorn uterus. The pregnancy was twin by medically assisted reproduction. She underwent a cerclage at 14 weeks' gestation. Delivery was by caesarean section for breech presentation and premature rupture of membranes (PMR) of 4 days. He was eutrophic for his term PN 1910g with good adaptation to extrauterine life. At birth he had a duplicated right heel shiny in a ball and strangulated by a black thread. The removal was performed as an emergency. Afterwards, a normal heel was recovered after 10 days of life. The diagnosis of cerclage wire migrating to the heel at the time of PMR was retained.

Observation 2 : It is about a male infant who consulted at the age of 4 months for inflammation of the 4th toe of the right foot. A former preterm infant of 33 days' gestation, PN 2000g, corrected age 2 months, he had no complications in the neonatal period. The toe was strangulated by a hair from his mother wrapped four times around the phalangeal fold. Removal of the hair saved the fourth toe from ischaemic necrosis.

Conclusion : Tourniquet syndrome is a rare diagnostic and therapeutic emergency. Its occurrence at birth by a cerclage wire on the heel has never been described.

Key words : choanal atresia, bilateral, newborn, cleft lip, endonasal treatment

INTRODUCTION

L'atrésie bilatérale des choanes (AC) est une anomalie congénitale rare qui concerne 1/8000 naissances. Elle est caractérisée par un rétrécissement ou une absence de communication entre la cavité nasale et le nasopharynx, complet ou partiel, de nature osseuse membraneuse ou mixte [1]. Elle peut être isolée ou associée à d'autres malformations s'intercalant ainsi dans le syndrome CHARGE qui est l'entité la plus fréquente et la plus décrite (associant colobome, cardiopathie, anomalies génito-urinaires, anomalie des oreilles et trouble du développement) [2], dont la prévalence atteint 1/8500 to 1/15 000 et auquel peut s'associer une fente labiale documentée dans plusieurs études au fil des années dans 15 à 48% des cas [2, 3]. Le diagnostic est clinique et la tomodensitométrie permet de guider l'attitude thérapeutique par la suite [4].

OBSERVATION 1

Il s'agit d'un nouveau-né de sexe masculin, issu d'un mariage non consanguin, d'une mère âgée de 27 ans sans antécédents particuliers avec notion d'exposition à des radiations ionisantes durant sa grossesse, et découverte aux échographies anténatales de fente labiale isolée chez le fœtus. Elle était immunisée contre la toxoplasmose et la rubéole. La grossesse était bien suivie menée sans dygsravidies et sans prise médicamenteuse durant son déroulement. Le patient est né à un terme de 39 semaine d'aménorrhée et 3 jours et par voie basse. Il était eutrophique (poids de naissance à 3520 grammes) et il avait une bonne adaptation à la vie extra-utérine. Il était admis dans notre service à une heure de vie pour prise en charge et exploration d'une détresse respiratoire néonatale. A l'examen, le nouveau-né avait une polypnée à 62 cycles/minutes, un score de silveman à 5 (battement des ailes du nez, tirage et geignement audible à distance), mais il avait une saturation en oxygène correcte à 100% et il était stable sur le plan hémodynamique avec une auscultation cardiaque normale. Par ailleurs, il avait une fente labio-alvéolaire unilatérale droite avec une AC bilatérale objectivée par l'absence de passage de la sonde bilatéralement dans les deux choanes, avec déviation de la cloison vers le côté gauche. Le reste de l'examen était normal sans malformations évidentes. Il a été conditionné, avec mise sous hood à 6L/ minutes et perfusé par du sérum glucosé à 10% à raison de 70 mL/Kg/j. Ses examens biologiques étaient normaux. Un scanner du massif facial a été pratiqué à 7 jours de vie confirmant le diagnostic. Dans le cadre du bilan polymalformatif, l'échographie cardiaque a montré une communication inter-auriculaire. Le nouveau-né a été opéré à 9 jours de vie par () sous anesthésie générale avec suites opératoires simples.

OBSERVATION 2

Il s'agit d'un nourrisson de sexe masculin qui a consulté à l'âge de 4 mois pour une inflammation

du 4ème orteil du pied droit (orteil rouge douloureux strangulé et déformé). Il était né dans un contexte de prématurité moyenne de 33 SA, eutrophique pour son terme avec un poids de naissance de 2000 g et sans circonstances néonatales particulières. Son âge corrigé au moment de sa consultation était de 2 mois. L'orteil était strangulé par un cheveu de sa mère enroulé à quatre fois autour du repli entre phalange-phalangine. Le retrait du cheveu a permis de sauver le 4ème orteil d'une nécrose ischémique. L'évolution était bonne sans séquelles ni complications locales.

DISCUSSION

L'AC bilatérale est une pathologie malformative pouvant s'intercaler dans un syndrome polymalformatif rendant ainsi son étiopathogénie un sujet de controverse. Son incidence est estimée à 1/3100 naissances dans la population nord africaine [5]. Le nouveau-né n'ayant pas de réflexe respiratoire buccal, menant à la découverte anténatale d'une forme bilatérale responsable de détresse respiratoire néonatale sévère avec cyanose, nécessitant une prise en charge médico-chirurgicale urgente [6]. La prédominance selon le genre demeure un sujet de controverse. En effet, certains auteurs ont rapporté une prédominance féminine [4,7], tandis que d'autres n'ont pas noté une prédominance selon le genre [5]. La nature de cette obstruction choanale était souvent mixte dans environ 70% des cas, osseuse dans 30% des cas et moins fréquemment membraneuse, selon plusieurs études [8, 7]. Sur le plan anatomique, l'AC comporte 4 parties : cavité nasale étroite, de l'os en latéral, une obstruction par la plaque ptérygoïde médiane, et une obstruction médiane par un vomer épaissi, et une obstruction membranaire [9].

L'étiopathogénie n'est pas bien élucidée. En effet, l'AC peut être isolée. Embryologiquement, les choanes nasales se développent entre la troisième et la septième semaine d'aménorrhée, suite à la rupture du pli épithélial vertical entre le sillon olfactif et le toit de la cavité buccale primaire (stomodeum). Plusieurs théories ont essayé d'expliquer la pathogénèse de l'AC : la persistance de la membrane buccopharyngée, la persistance de la membrane nasobuccale de Hochstetter, la résorption incomplète du mésoderme nasopharyngé et la mauvaise orientation locale de la migration des cellules de la crête neurale. Ces théories sont associées à des études moléculaires et génétiques afin de mieux comprendre la pathogénèse de l'atrésie des choanes surtout dans son cadre syndromique polymalformatif [10, 11]. Ainsi, dans ce contexte, l'entité polymalformative la plus décrite est le syndrome de CHARGE qui englobe un colobome, une cardiopathie, des anomalies génito-urinaires, une anomalie des oreilles et un trouble du développement [2]. Par ailleurs, une association à une fente labiale ou palatine ou labio-palatine à ce syndrome a été rapportée dans plusieurs études dont la prévalence varie

de 15 à 48% [2, 3]. Dans une étude réalisée à l'hôpital Boston entre 1998 et 2016 sur 44 enfants avec un diagnostic de syndrome CHARGE, 11 (25 %) avaient une fente palatine avec ou sans fente labiale dont 8 garçons et 3 filles [12]. En fait, Environ 30% des fentes labio-palatines et 50% des fente palatines isolées, sont syndromiques [13]. Sur 275 syndromes qui incluent une fente labio-palatine comme caractéristique principale, 75% ont une cause génétique connue [14]. Le plus connu est le syndrome de van der Woude, mais ce trouble ne représente que 2 % des fentes oro-faciales, la trisomie 21, le syndrome de Goldenhar, Treacher Collins [15]. Beaucoup d'anomalies anomalies pouvant s'associer à une AC bilatérale ont été rapportées : atrophie du nerf optique, anomalie de fermeture du tube neural, omphalocèle ou atrésie de l'œsophage [16].

La tomodynamométrie occupe une place importante dans la confirmation mais surtout la caractérisation et l'évaluation de l'AC. Elle remplace de nos jours l'endoscopie exploratrice sous anesthésie générale qui est beaucoup plus utilisée en per ou en post-opératoire [17]. Le scanner est important pour évaluer, en préopératoire, la zone d'oblitération de la choane postérieure avec les dimensions du nasopharynx. Par ailleurs, chez les patients avec AC, les troubles congénitaux associés doivent être dépistés par échographie cardiaque, rénale un examen otorhinolaryngologique et un examen ophtalmologique [7, 18].

Le but de la prise en charge est de restaurer des conduits aériens normaux et suffisamment perméables. Le traitement chirurgical se base sur plusieurs techniques mais les voies endoscopiques sont privilégiés en premier lieu (la voie transpalatine, transeptale et la voie transnasale). Les indications dépendent essentiellement de l'âge du patient, du caractère uni ou bilatéral de l'AC, sa nature osseuse ou membraneuse ou mixte, l'existence d'anomalies associées, et l'efficacité démontrée antérieurement de la technique chirurgicale à utiliser.

Dans le cadre du traitement symptomatique, et en cas d'AC bilatérale, il est indispensable dans les formes sévères de détresse respiratoire néonatale et en attendant l'acte chirurgical, d'assurer la liberté des voies aériennes par la mise d'une canule de Mayo ou de Guedel. En cas d'échec, un transfert en unité de réanimation avec intubation orotrachéale, à proximité d'une unité otorhinolaryngologique est indiquée. La trachéotomie est réservée aux formes avec malformations crânio-faciales ou cardiorespiratoire [19].

La méthode thérapeutique demeure un sujet de controverse. Il n'existe aucun consensus jusqu'à l'heure actuelle quant à la technique idéale pour corriger cette malformation. La seule règle acceptée unanimement est que cette anomalie doit être corrigée le plus rapidement possible [20]. Cependant, elles sont toutes réalisées sous anesthésie générale. La ponction nasale est la pratique d'une dilatation simultanée et à l'aveugle des 2 choanes pour ne pas

risquer un déplacement du septum et donc celui des os ptérygoïdes latéralement. Les « écarteurs de Fearon » sont retirés le temps de placer un cathéter en caoutchouc rouge qui cheminera en intranasal et ressortira par la bouche puis ils seront replacés en attendant la préparation des « stents » et leurs mises en places [21]. Certains auteurs la décrivaient comme efficace [22]. La ponction nasale a été délaissée au profit de la technique transnasale endoscopique. Par contre, dans l'approche microscopique par perforation transnasale, la choane est ouverte à l'aide d'un « foret » sur son bord inféromédial, le plus largement possible avec résection du vomer avec mise en place d'un cathéter puis d'un stent à la fin de l'acte [23]. Quant à l'approche trans-septale sublabiale, est principalement utilisée dans les cas d'atrésie choanale unilatérale. Elle est classiquement réalisée lorsque l'enfant présente simultanément des anomalies intranasales et/ou faciales avec recours à la correction de l'atrésie choanale, à une reconstruction septale et une chirurgie nasale externe [21]. La voie transnasale sous video endoscopie, quant à elle, est devenue l'approche la plus employée. Elle permet d'offrir une excellente visualisation et un éclairage du champ opératoire et une résection sûre et contrôlée du tissu obstructif atrétique [24]. La méthode par laser est utilisée surtout en cas de récurrence après une voie transpalatine [19]. Cette méthode le laser a un taux de succès de 80 à 100% dans l'AC bilatérale [23].

Dans l'étude faite par Isaac et al [12] sur 44 patients avec syndrome de charge, la réparation chirurgicale de l'AC et la fente labiale unilatérale a été effectuée à un âge moyen de 3,6 mois avec des extrêmes allant de 2 à 5 mois. Dans l'étude faite par El Jaziri à FES, 16 patients ont été opérés par voie endoscopique endonasale avec un âge moyen de 4 jours [25]. Dans l'étude réalisée par Eladl et al, qui a inclus 112 patients avec AC bilatérale de 1998 à 2015, l'âge moyen de traitement par voie endonasale était de 8,75 jours avec des extrêmes allant de 1 à 28 jours. Les principales complications post-opératoires dépendent de la technique utilisée et de la nature de l'atrésie. Les complications non spécifiques regroupent le saignement per opératoire, les croûtes, les synéchies ou la perforation. Quant aux complications spécifiques, elles sont représentées par la récurrence, la fistule palatine et la sténose qui est la complication la plus redoutable. Al Jaziri a rapporté un cas de décès à J2 post-opératoire et un cas de fente vélo-palatine [25]. Dans l'étude d'Eladl et al [7], la resténose était plus fréquente dans les techniques avec mise en place d'un stent 49,3% vs 20,6%.

CONCLUSION

L'AC est une malformation congénitale rare dont la prévalence est de 1/5000 à 1/8 000. Elle peut s'insérer dans le cadre d'un regroupement syndromique ou s'associer à des malformations d'organes isolées sporadiques. Elle peut être favorisée

par des mécanismes génétiques mais son étiopathogénie n'est pas bien documentée. La nature mixte de l'atrésie est la plus fréquente. Les formes bilatérales se manifestent habituellement par une détresse respiratoire néonatale assez caractéristique car cédant lors des pleurs ou avec la mise en place d'une canule buccale. Le diagnostic est avant tout clinique et doit être posé en urgence dans les formes bilatérales menaçant le pronostic vital afin de réaliser une prise en charge précoce. Actuellement le scanner constitue la procédure de choix dans le choix thérapeutique.

REFERENCES

- [1] Daniel SJ. The upper airway: Congenital malformations. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7 (Suppl 1): S260-3.
- [2] Issekutz KA, Smith IM, Prasad C, Graham Jr JM, Blake KD. An epidemiological analysis of charge syndrome: preliminary results from a canadian study. *Am j med genet A.* 2005;133(3):309-17.
- [3] Tellier AL, Cormier-Daire V, Abadie V, Amiel J, Sigaudy S, Bonnet D, et al. CHARGE syndrome: report of 47 cases and review. *Am J Med Genet.* 1998;76(5):402-9.
- [4] Hajri H, Mannoubi S, Mathlouahi N, Kaffel N, Marrakchi M, Kooli H, et al. Imperforation choanale aspects cliniques, approche thérapeutique j. *Tun orl - n°17 décembre 2006 ;* P30-34.
- [5] Bergstrom L, Owens O. Posterior choanal atresia : a syndromal disorder. *Laryngoscope.* 1984 ; 94 :1273-6.
- [6] Murray S, Luo L, Quimby A, Barrowman N, Vaccani JP, Caulley L. Immediate versus delayed surgery in congenital choanal atresia: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;119:47-53.
- [7] Eladl HM, Khafagy YW. Endoscopic bilateral congenital choanal atresia repair of 112 cases, evolving concept and technical experience. *Int Journal of Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;85:40-5.
- [8] Brown E, Smith T, Armstrong E, Grundfast K. The evaluation of choanal atresia by computed tomography, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1986;12(1):85-98.
- [9] Shawky ME. Transnasal endoscopic management of congenital bilateral choanal atresia with and without stenting. *PAN Arab J. Rhinol.* 2011;1(1):17-22.
- [10] Rajan R, Tunkel DE. Choanal Atresia and Other Neonatal Nasal Anomalies. *Clin Perinatol.* 2018;45(4):751-7.
- [11] Kurosaka H. Choanal atresia and stenosis: Development and diseases of the nasal cavity. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2019;8(1):e336.
- [12] Isaac KV, Ganske IM, Rottgers SA, Lim SY, Mulliken JB. Cleft Lip and Palate in CHARGE Syndrome. *Cleft Palate Craniofac J.* 2017;55(3):342-7.
- [13] Jugessur A, Rahimov F, Lie RT, Wilcox AJ, Gjessing HK, Nilsen RM, et al. Genetic variants in IRF6 and the risk of facial clefts: single-marker and haplotype-based analyses in a population-based case-control study of facial clefts in Norway. *Genet Epidemiol.* 2008;32:413-24.
- [14] Leslie E, Marazita M. Genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Med Genet.* 2013;163(4):246-58.
- [15] Brihaye P, Delpierre I, De Villé A, Johansson AB, Biarent D, Mansbach AL. Comprehensive management of congenital choanal atresia. *Int J of Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017;98:9-18.
- [16] Kaplan LC. The Charge Association: choanal atresia and multiple congenital anomalies. *Pediatr otolaryngol.* 1989;20:66-72.
- [17] Froechlich P, Roger G, Garabedian N, van Den Abbeele T, Lescanne E, Nicollas R. Prise en charge de l'atrésie choanale. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 2008;125(1):46-51.
- [18] Hengerer AS, Newburg JA. Congenital malformations of the nose and paranasal sinuses, in: C.D. Bluestone, S.E. Stool (Eds.), *Pediatr. Otolaryngol.* (2), Saunders, Philadelphia, PA, 1990, pp. 727-728.
- [19] Rombaux Ph, Hamoir M, Gilain V et al. Les atrésies choanale: à propos d'une série rétrospective de 39 cas. *Rev Laryngol Otol Rhinol.* 2001;122:147-54.
- [20] Cedin Ac, Fujitar, Cruz Olm. Endoscopic transeptal surgery for choanal atresia with a stentless folded-over-flap technique. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;135:693-8.
- [21] Gujrathi Cs, Daniel Sj, James Al, forte v. Management of bilateral choanal atresia in the neonate : an institutional review. *Int J of pediatr otorhinolaryngol.* 2004;68:399-407.
- [22] Sadek SAA. Congenital bilateral choanal atresia. *Int J of pediatr otorhinolaryngol.* 1998;42:247-56.
- [23] Richardson Ma, Osguthorpe Dj. Surgical management of choanal atresia. *Laryngoscope.* 1988;98: 915-8.
- [24] Forer B, Landsberg R, Derowe A. Endoscopic choanal atresia repair. Operative techniques in otolaryngology -head and neck surgery. 2001;12:224-8
- [25] La prise en charge néonatale des atrésies choanales : A propos de 05 cas [Thèse]. *Médecine : Fès;* 2012. 158 p.

Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children

Sfaihi L. , Kolsi R. , Kamoun T.

Service de pédiatrie CHU Hédi Chaker Sfax

Parmi les enfants atteints d'une infection urinaire (IU), seuls ceux qui souffrent de pyélonéphrite (et non de cystite) risquent de développer des cicatrices parenchymateuses. Celles-ci sont susceptibles d'induire une protéinurie, une HTA et une réduction néphronique, notamment en cas de PNA répétées et/ou traitées tardivement ou par une antibiothérapie initialement inadaptée.

Si des biomarqueurs non invasifs pouvaient différencier avec précision les enfants atteints de cystite des enfants atteints de pyélonéphrite, le traitement et le suivi pourraient être potentiellement individualisés. Il s'agit d'une revue systématique publiée par Shaikh KJ, Osio VA, Leeflang MMG et Shaikh N. et publiée dans Cochrane Database of Systematic Reviews en septembre 2020, Issue 9 : 1465-1858 .

Les objectifs de cette revue étaient de 1) déterminer si la procalcitonine (PCT), la protéine C-réactive (CRP), la vitesse de sédimentation des érythrocytes (VS) peuvent remplacer la scintigraphie au DMSA en phase aiguë dans l'évaluation diagnostique des enfants atteints d'IU; 2) évaluer l'influence des caractéristiques des patients et des études, sur la précision diagnostique de ces tests, et 3) comparer les performances des trois tests entre eux.

Stratégie de recherche documentaire :

Les auteurs ont effectué des recherches dans MEDLINE, EMBASE, DARE, Web of Science et BIOSIS Previews jusqu'au 17 décembre 2019 pour cette revue. Les listes de référence de tous les articles inclus et les revues systématiques pertinentes ont été recherchées pour identifier les études supplémentaires non trouvées par la recherche électronique.

Critères de sélection :

Les auteurs ont inclus que les études publiées qui évaluaient les résultats d'un test d'index (PCT,

CRP, VS) par rapport aux résultats d'une scintigraphie à l'acide^{99m}Tc-acide dimercaptosuccinique (DMSA) en phase aiguë (réalisée dans les 30 jours suivant l'infection urinaire) chez des enfants âgés de 0 à 18 ans présentant un épisode d'IU confirmé par culture. Les valeurs seuils suivantes ont été utilisées pour l'analyse primaire: 0,5 ng/mL pour la procalcitonine, 20 mg/L pour la CRP et 30 mm/heure pour la VS.

Recueil et analyse des données

Deux auteurs ont appliqué indépendamment les critères de sélection à toutes les citations et aux données extraites de manière indépendante. Ils ont utilisé le modèle bivarié pour estimer les effets aléatoires globaux, la sensibilité globale et la spécificité globale.

Résultats principaux :

Au total, 36 études ont répondu aux critères d'inclusion. Vingt-cinq études ont fourni des données pour l'analyse primaire : 12 études (1000 enfants) comportaient des données sur la PCT, 16 études (1895 enfants) comportaient des données sur la CRP, et huit études (1910 enfants) comportaient des données sur la VS (certaines études comportaient des données sur plus d'un test). Les estimations récapitulatives de la sensibilité (IC à 95%) pour les tests PCT, CRP et VS aux seuils susmentionnés étaient respectivement de 0,81 (0,67 à 0,90), 0,93 (0,86 à 0,96) et 0,83 (0,71 à 0,91). Les valeurs récapitulatives de spécificité pour les tests PCT, CRP et VS à ces seuils étaient respectivement de 0,76 (0,66 à 0,84), 0,37 (0,24 à 0,53) et 0,57 (0,41 à 0,72).

Conclusions des auteurs :

La VS ne semble pas être suffisamment précise pour permettre de différencier les enfants atteints de cystite des enfants atteints de pyélonéphrite. Une faible valeur de CRP (< 20 mg/L) semble être utile pour exclure la pyélonéphrite

(en réduisant la probabilité de pyélonéphrite à moins de 20 %), mais l'hétérogénéité inexplicée des données empêche de faire des recommandations pour le moment. La procalcitonine semble mieux adaptée pour le diagnostic de pyélonéphrite, mais le nombre limité d'études et la forte hétérogénéité entre les études n'ont pas permis aux auteurs d'avoir des conclusions définitives. Ainsi, à l'heure actuelle, il n'y a pas de données probantes convaincantes permettant de recommander l'utilisation systématique de l'un de ces tests dans la pratique clinique.

Une douleur persistante de la hanche chez un enfant de 7 ans : Quel est votre diagnostic ?

Sfar. E, Chouchane. C, Hadj Salem. R, Besbes. H, Thabet. F,
Ghédira. T, Chouchane. S

⁽¹⁾ Université de Monastir, Faculté de médecine de Monastir, CHU Fattouma Bourguiba, Service de pédiatrie 5000 Monastir tunisie

OBSERVATION :

CK enfant de sexe féminin âgée de 7 ans, sans antécédents pathologiques notables, est admise pour douleurs de la hanche droite. L'histoire de la maladie remonte à un mois marqué par l'apparition d'une boiterie faisant suite à un syndrome grippal, qui a été traitée comme synovite de la hanche (antalgiques et repos). L'évolution a été initialement favorable, puis au bout d'une semaine récidive des douleurs de la hanche droite sans fièvre. A l'examen : Patiente apyrétique, tension artérielle normale pour l'âge, auscultation cardio-pulmonaire sans anomalies, pas de syndrome tumoral, abdomen souple pas de masse palpable, pas de douleur à la pression des os, douleur à la mobilisation de la hanche droite. Le reste de l'examen était normal. Les explorations biologiques ont montré un syndrome inflammatoire: CRP=127mg/l, VS= 88mm à la première heure, une anémie hypochrome microcytaire avec une hémoglobine à 8g/dl et une LDH à 1170 UI/l. A l'échographie de la hanche droite : épanchement intra-articulaire de moyenne abondance anéchogène sans épaissement de la synoviale. L'IRM du bassin (figure 1 et 2) a conclu à : Plusieurs lésions osseuses focales sous corticales des crêtes iliaques, du cotyle, de la branche ischio-pubienne droite et diaphysaires droites. Ces lésions se présentent sous formes de plages géographiques centimétriques bien limitées avec rehaussement périphérique délimitant les lésions. Pas d'effraction corticale ni d'anomalies des parties molles.

A ce stade de l'observation quel est votre diagnostic ?

Hypothèses diagnostiques :

- 1/Cause infectieuse
- 2/Histiocytose Langerhansienne
- 3/Métastase osseuse d'une hémopathie
- 4/Métastase osseuse d'un neuroblastome



Figure 1 : IRM du bassin en coupe coronale montrant une image d'ostéolyse fémorale.

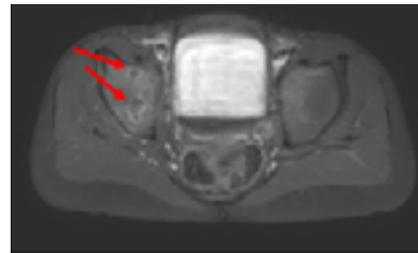


Figure 2 : IRM du bassin en coupe axiale, montrant des images d'ostéolyse au niveau de la crête iliaque droite.

Auteur correspondant :

Dr Emna Sfar

Mail : emna412@gmail.com



Une douleur persistante de la hanche chez un enfant de 7 ans : Quel est votre diagnostic ?

Sfar. E, Chouchane. C, Hadj Salem. R, Besbes. H, Thabet. F,
Ghédira. T, Chouchane. S

⁽¹⁾ Université de Monastir, Faculté de médecine de Monastir, CHU Fattouma Bourguiba, Service de pédiatrie 5000 Monastir tunisie

OBSERVATION :

CK enfant de sexe féminin âgée de 7 ans, sans antécédents pathologiques notables, est admise pour douleurs de la hanche droite. L'histoire de la maladie remonte à un mois marqué par l'apparition d'une boiterie faisant suite à un syndrome grippal, qui a été traitée comme synovite de la hanche (antalgiques et repos). L'évolution a été initialement favorable, puis au bout d'une semaine récidive des douleurs de la hanche droite sans fièvre. A l'examen : Patiente apyrétique, tension artérielle normale pour l'âge, auscultation cardio-pulmonaire sans anomalies, pas de syndrome tumoral, abdomen souple pas de masse palpable, pas de douleur à la pression des os, douleur à la mobilisation de la hanche droite. Le reste de l'examen était normal. Les explorations biologiques ont montré un syndrome inflammatoire: CRP=127mg/l, VS= 88mm à la première heure, une anémie hypochrome microcytaire avec une hémoglobine à 8g/dl et une LDH à 1170 UI/l. A l'échographie de la hanche droite : épanchement intra-articulaire de moyenne abondance anéchogène sans épaissement de la synoviale. L'IRM du bassin (figure 1 et 2) a conclu à : Plusieurs lésions osseuses focales sous corticales des crêtes iliaques, du cotyle, de la branche ischio-pubienne droite et diaphysaires droites. Ces lésions se présentent sous formes de plages géographiques centimétriques bien limitées avec rehaussement périphérique délimitant les lésions. Pas d'effraction corticale ni d'anomalies des parties molles.

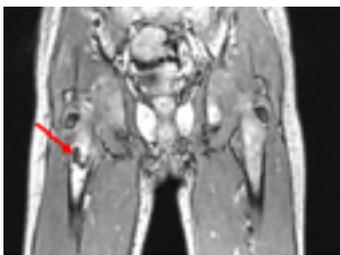


Figure 1 : IRM du bassin en coupe coronale montrant une image d'ostéolyse fémorale.

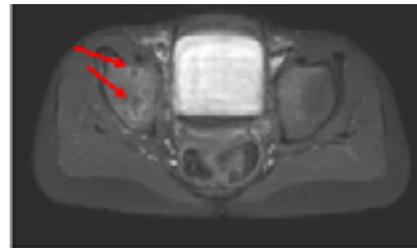


Figure 2 : IRM du bassin en coupe axiale, montrant des images d'ostéolyse au niveau de la crête iliaque droite.

DIAGNOSTIC :

Devant la suspicion d'une cause secondaire, nous avons complété par une TDM thoraco-abdomino-pelvienne qui a conclu à des adénomégalies en magmas intra- et essentiellement rétro-péritonéales dont certaines sont nécrosées et calcifiées s'étendant au niveau de l'espace infra-médiastinal postérieur et le long du rachis dorsal en prévertébral (figure 3) : hémopathie ? neuroblastome ? Condensation modérée diffuse du rachis et du bassin sans perte du gradient cortico-spongieux avec des lésions ostéolytiques des ailes iliaques de tailles infra centimétriques.



Figure 3 : TDM abdominale, coupe axiale passant par T12 en temps artériel, montrant le magma d'adénopathies pathologiques en rétro-péritonéal.

Une biopsie ganglionnaire scanno-guidée a été faite dont l'étude anatomopathologique a conclu à un tissu

Auteur correspondant :

Dr Ben Rabeih Trabelsi Rania

Mail : raniabenrabeih@gmail.com

tumoral fait sur un fond fibrillaire par des petites cellules rondes à cytoplasme peu abondant et à noyaux hyperchromatiques ressemblant les uns aux autres. Ces cellules ont tendance à se disposer en couronne autour d'un centre fibrillaire réalisant une image de rosette. Certaines cellules sont en mitose ou en apoptose évoquant un neuroblastome. Dans le cadre du bilan d'extension on a complété par une ponction de la moelle osseuse qui a montré des cellules extrahématopoïétiques libres et en amas associées à des images d'hémophagocytose. L'acide vanilylmandélique (VMA) dans les urines était élevé 14 à 17 fois la normale sur les 3 échantillons analysés. L'oncogène N-myc est amplifié. Le diagnostic de neuroblastome stade 4 a été retenu. Un bilan pré-thérapeutique a été réalisé et une chimiothérapie a été entamée.

DISCUSSION :

La douleur de la hanche est un motif de consultation très fréquent chez les enfants [1]. Elle présente pour le clinicien un vrai dilemme, qui consiste à distinguer entre les affections bénignes telles qu'un rhume de hanche, de celles potentiellement graves à l'origine de morbidité et de mortalité significatives telles que l'arthrite septique ou les causes malignes [2]. Aston a reporté dans sa série de neuroblastomes que 18,3% des patients ont consulté pour des douleurs ostéoarticulaires. Il s'agissait dans la plupart des cas de douleurs de la hanche, qui ont été diagnostiquées à tort comme arthrites septiques[3]. Le neuroblastome comporte un large spectre de manifestations cliniques qui dépendent du site, de l'extension et des caractéristiques biologiques de la lésion primitive. Les manifestations musculosquelettiques telles que la boiterie ou la hanche douloureuse peuvent dominer le tableau clinique du neuroblastome, prêtant à confusion avec une affection orthopédique. La synovite transitoire bénigne ou l'arthrite septique sont les diagnostics les plus fréquemment posés au début de la symptomatologie dans la plupart des séries [4,5]. Le délai moyen rapporté entre le début des symptômes et le diagnostic final de neuroblastome est de 3,2 mois [6]. Des retards dans le diagnostic ont été rapportés et sont associés à un mauvais pronostic [2]. Le neuroblastome métastatique est évident à la présentation clinique initiale dans environ 60% à 75% de ces cas [2,6]. L'anémie était l'élément biologique le plus suggestif de malignité, en effet un taux d'hémoglobine <7,7g/dl doit être alarmant et attirer l'attention sur la possibilité d'un processus malin plutôt qu'un processus infectieux [3]. Wong et Huttenlocher ont constaté qu'une vitesse de sédimentation >50 mm/h était liée à une affection grave, notamment chez les enfants présentant une boiterie [2,7]. Parmar et Trapani ont démontré que la présence simultanée d'une VS augmentée et d'un taux élevé de LDH ou de CRP chez les enfants doit inciter à pousser les investigations afin d'éliminer une origine maligne [6,8]. Les métastases os-

seuses du neuroblastome prédominent au niveau des os longs principalement dans les segments proximaux (60% des cas) [2,9,10]. Ces métastases peuvent se présenter radiologiquement comme des lésions ostéolytiques focales avec ou sans réaction périostée ou des lésions d'ostéocondensation [9]. Un complément par une échographie abdominale devant une hanche douloureuse suspecte est fortement recommandé afin d'éliminer une masse solide intra-abdominale[8]. L'IRM est l'imagerie de choix dans la détection des lésions osseuses mais les résultats peuvent être non spécifiques avec la possibilité de faux négatifs [9]. Dans une étude prospective, White et al. ont mis en évidence la performance de l'IRM dans le diagnostic des lésions malignes comparée à l'échographie[11]. Mohan et Lee ont également mis l'accent sur l'importance de l'IRM comme modalité d'imagerie initiale de choix afin d'évaluer une hanche douloureuse suspecte chez un enfant [1,12].

CONCLUSION :

Dans la population pédiatrique, les premiers symptômes d'un neuroblastome peuvent mimer une arthrite septique ou une synovite aigue transitoire ou encore une ostéomyélite. Notre cas met l'accent sur l'importance de la réévaluation d'un enfant se présentant avec une douleur atypique ou récidivante de la hanche, et de la surveillance rapprochée pendant les trois premiers mois même en cas d'évolution favorable. L'histoire de la maladie et la clinique sont souvent trompeuses chez un enfant qui a des difficultés à exprimer sa douleur. Bien qu'il s'agisse d'une présentation rare du neuroblastome, le retard diagnostic peut avoir des conséquences néfastes. Mise à part la présentation clinique atypique, la présence d'une anémie, un taux élevé de LDH et une VS accélérée, associés à des anomalies radiologiques doivent attirer l'attention du clinicien sur la possibilité d'autres diagnostics différentiels, en l'occurrence le neuroblastome, comme cause de douleur de la hanche. L'IRM est l'examen de choix dans les cas suspects afin d'éviter le retard diagnostic.

REFERENCES :

- [1] Mohan A, Gossain SR. Neuroblastoma: a differential diagnosis of irritable hip. *Acta Orthop Belg* 2006;72:651-2.
- [2] Wong M, Chung CH, Ngai WK. Hip pain and childhood malignancy. *Hong Kong Med J* 2002;8:461-3.
- [3] Aston JW. The orthopaedic presentation of neuroblastoma. *Orthop Rev* 1990;19:929-32.
- [4] Wheeler DS, Starr SR. Case 2. Neuroblastoma as a cause of opsoclonus. *Pediatr Rev* 1998;19:281-3.
- [5] Ceylan K, Tuygun N, Akça H, Karacan CD, Polat E. Neuroblastoma mimicking acute septic arthritis. *Pediatric Critical Care Medicine* 2014;15:52-3.

- [6] Trapani S, Grisolia F, Simonini G, Calabri GB, Falcini F. Incidence of occult cancer in children presenting with musculoskeletal symptoms: a 10-year survey in a pediatric rheumatology unit. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:348-59.
- [7] Huttenlocher A, Newman TB. Evaluation of the erythrocyte sedimentation rate in children presenting with limp, fever, or abdominal pain. *Clin Pediatr (Phila)* 1997;36:339-44.
- [8] Parmar R, Wadia F, Yassa R, Zenios M. Neuroblastoma: a rare cause of a limping child. How to avoid a delayed diagnosis? *J Pediatr Orthop* 2013;33:45-51.
- [9] Chu CM, Rasalkar DD, Hu YJ, Cheng FWT, Li CK, Chu WCW. Clinical presentations and imaging findings of neuroblastoma beyond abdominal mass and a review of imaging algorithm. *Br J Radiol* 2011;84:81-91.
- [10] David R, Lamki N, Fan S, Singleton EB, Eftekhari F, Shirkhoda A, et al. The many faces of neuroblastoma. *Radiographics* 1989;9:859-82.
- [11] White PM, Boyd J, Beattie TF, Hurst M, Hendry GM. Magnetic resonance imaging as the primary imaging modality in children presenting with acute non-traumatic hip pain. *Emerg Med J* 2001;18:25-9.
- [12] Lee SK, Suh KJ, Kim YW, Ryeom HK, Kim YS, Lee JM, et al. Septic arthritis versus transient synovitis at MR imaging: preliminary assessment with signal intensity alterations in bone marrow. *Radiology* 1999;211:459-65.

Revue Maghrébine de Pédiatrie

Instructions aux auteurs : Edition de janvier 2016

La revue maghrébine de pédiatrie, organe de la Société Tunisienne de Pédiatrie (STP), publie en langue française et anglaise des recommandations pour la pratique clinique, mises au point, articles originaux, faits cliniques, éditoriaux, lettre à la rédaction et des cas du jour.

Elle a pour but de publier des travaux originaux et de formation continue dans les domaines relatifs à la pédiatrie, à la néonatalogie et à la chirurgie pédiatrique.

Règles de publication :

Tout manuscrit adressé à la revue est soumis à un comité de lecture anonyme propre à chaque rubrique.

Les articles ne doivent pas avoir été publiés antérieurement ni être publiés simultanément dans une autre revue.

Le fait de soumettre un article sous-entend que le travail décrit est approuvé par tous les auteurs.

Enfin, la revue suit les pratiques internationales relatives aux conflits d'intérêt en rapport avec les publications soumises.

Soumission du manuscrit :

Par email : cnejia.pers@gmail.com

Joindre en pièces attachées :

- un fichier pour la page de titre
- un fichier pour le manuscrit complet (sans page de titre et sans figure)
- un fichier par figure et/ou tableau

Présentation générale des articles:

Les manuscrits doivent être écrits en double interligne avec une police « Times new roman » TNR n°12 et paginés.

Le manuscrit se compose des éléments décrits ci-dessous :

Page de titre : elle doit comporter ;

- ☞ Titre de l'article (en évitant les titres long et les sous-titres)
- ☞ Titre en anglais
- ☞ L'initiale du prénom et le nom des auteurs
- ☞ Les coordonnées complètes des services ou laboratoires d'origine et l'université avec l'indication d'appartenance de chacun des auteurs

Exemple : Azzabi O (1,2),.....

1- Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie.

2- Hopital Mongi Slim, Service de Pédiatrie,2046, La Marsa, Tunisie

L'adresse e-mail de l'auteur à qui la correspondance

Résumé et mots clés :

Chaque article doit être accompagné d'un résumé en français et en anglais à l'exception des Editoriaux et des lettres à la rédaction.

Le résumé en français doit comporter moins de 300 mots, mais doit être suffisamment informatif. Il devra non seulement donner une idée d'ensemble de l'article mais aussi comporter les principaux résultats et les conclusions auxquels sont parvenus les auteurs.

Les mots clés en français et en anglais seront joints aux résumés. Ils permettent l'indexation de l'article et sont proposés par l'auteur, puis établis par le comité de rédaction.

Recommandations pour la pratique clinique :

le travail d'un des groupes de spécialités membre de la société tunisienne de pédiatrie avec validation extérieure par un groupe de lecture (20 pages références y compris).

Article original : il rapporte un travail original de recherche clinique ou expérimentale. Il comporte obligatoirement les chapitres suivants : Matériel et méthodes, résultats, discussion et conclusions. (15 pages et 30 références). Les tableaux sont limités au nombre de 5 et les figures au nombre de 3.

Fait clinique : ayant comme objectif de signaler ou de rappeler, à partir d'une ou plusieurs observations originales, une hypothèse physiopathologique, une donnée clinique, un examen complémentaire ou encore un mode de raisonnement susceptibles de rendre service aux cliniciens mis en présence d'une situation similaire (8 pages et 10 références)

Cas du jour : deux articles séparés : chacun a une page de titre (4 pages et 5 références et moins de 3 images)

Premier article : question

Deuxième article : réponse

Mise au point : 18 pages et 50 références

Lettre à la rédaction : notes brèves originales (pas de résumé, 2 pages et 5 références)

Références :

Les références doivent être numérotées par ordre d'apparition dans le texte. Leurs numéros d'appel doivent figurer dans le texte entre crochets, séparés par des tirets quand il s'agit de références consécutives, par exemple : [1-3], sauf si elles se suivent : [1,2], et par des virgules quand il s'agit de références non consécutives : [1, 5].

Les références doivent être présentées selon les normes adoptées par la convention de

« Vancouver » (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Fifth edition. N Engl J Med 1997; 336 : 309-16).

Jusqu'à six auteurs, ceux-ci doivent être nommément indiqués. Au delà, seuls les six premiers seront cités, suivis de la mention « et al ». La première lettre du nom de l'auteur est en majuscule, les autres en minuscules

Exemples de références :

Article de périodique classique :

Auteurs. Titre de l'article. Nom de la revue abrégé. Année de parution; volume (numéro);page début-page fin.

- [1] Prat C, Domínguez J, Rodrigo C, Giménez M, Azuara M, Jiménez O et al. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 442-438: 22 ;2003.

Ouvrage :

Auteur(s). Titre du livre. Numéro de l'édition (à partir de la 2nde). Ville: Maison d'édition; Année de publication.

- [2] Darlot C. La modélisation de la fonction motrice. In : Didier JP, dir. La plasticité de la fonction motrice. Paris : Springer-Verlag ; 2009. p. 81-141.

Chapitre issu d'un ouvrage collectif :

Auteur(s) du chapitre. Titre du chapitre. In: Directeur(s) de la publication, dir. Titre de l'ouvrage. Ville: Maison d'édition; Année de publication. p. page début-page fin du chapitre.

- [3] Delacourt C. Explorations fonctionnelles respiratoires. In : De Blic J, dir. Progrès en Pédiatrie: Pneumologie pédiatrique. Rueil-Malmaison : Doin, 2002.p. 54-47.

Conférence de consensus ou une recommandation

Organisme auteur/éditeur. Titre de la conférence de consensus ou de la recommandation. Ville : Organisme auteur/éditeur; Année de publication.

- [4] Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'ulcère de jambe à prédominance veineuse hors pansement. Recommandations pour la pratique clinique. Paris : HAS ; 2006.

Référence consultable sous format électronique:

Auteur(s). Titre de l'article. Nom de la revue en abrégé [En ligne]. Année Mois [Date de citation] ; volume (numéro) : [Nombre de pages]. Disponible à l'URL : <http://>

- [6] Morse S. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [En ligne]. 1995 Juillet [24] : (11);[2010/07/18 pages]. Disponible à l'URL : <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Tableaux :

Les tableaux doivent être numérotés en chiffres romains par ordre d'apparition dans le texte ; leur emplacement doit être précisé par un appel entre parenthèses. Ils doivent être inscrits sur une feuille séparée. Ils doivent être accompagnés d'un titre (au dessus) et de toutes les notes nécessaires (au dessous).

Illustrations :

Les figures (graphiques ou photographies) doivent être numérotées en chiffres arabes entre parenthèses par ordre d'apparition dans le texte. Ils doivent être de qualité irréprochable car ils seront reproduits sans être retouchés. Elles ne doivent pas faire double emploi avec les tableaux et vice-versa. Chaque figure est fournie sur un fichier distinct.

Les figures doivent être fournies de préférences en format TIFF (.tif), ou PDF (.pdf).

Abréviations :

Les articles doivent comporter le minimum d'abréviations. Seuls les termes acceptés internationalement peuvent être utilisés. Cette abréviation doit apparaître entre parenthèses après la première utilisation du mot ou de l'expression.

Ethique :

La revue suit les pratiques internationales relatives aux conflits d'intérêts en rapport avec les publications soumises. Toute soumission de manuscrit doit être accompagnée d'une déclaration de conflit d'intérêt.

Un conflit d'intérêt existe quand un auteur et/ou un co-auteur a des relations financières ou personnelles avec d'autres personnes ou organisations qui sont susceptibles d'influencer ses jugements professionnels concernant une valeur essentielle (bien du patient, intégrité de la recherche...). Les principaux conflits d'intérêt étant les intérêts financiers, les essais cliniques, les interventions ponctuelles, les relations familiales...

Tous les auteurs de la publication doivent déclarer toutes les relations qui peuvent être considérées comme ayant un potentiel de conflits d'intérêt uniquement en lien avec le texte publié.

Au cas où il n'existe aucun conflit d'intérêt en lien avec l'article soumis, la mention suivante doit être ajoutée directement dans le manuscrit : Conflit d'intérêt : aucun



الجمعية التونسية لطب الأطفال
Société Tunisienne de Pédiatrie



