

Revue Maghrébine de

Pédiatrie

المجلة المغربية لطب الأطفال

Numéro 11

Revue Trimestrielle

Juil / Sept 2018



الجمعية التونسية لطب الأطفال
Société Tunisienne de Pédiatrie

- **Mise au point**
l'homocystinurie classique. Une pathologie au carrefour des spécialités
- **Articles originaux**
- **Faits cliniques**
- **Cas du jour :**
Lésions cutanés péri-anales chez le nourrisson :
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

- l'homocystinurie classique. Une pathologie au carrefour des spécialités 7
Ben Abdelaziz.R, Ben Chehida.A, Ben Messaoud.S, Hajji.H, Boudabous.H, Abdelmoula.MS, Azzouz.H, Tebib.N

Articles originaux

- Tolérance des immunosuppresseurs Chez l'enfant porteur 16
d'une maladie de système
Mghaieth.Z, Mattoussi.N, Essadem.L, Guedri.R, Fitour.Z, Ben Becher.S
- Impact de l'enrichissement du lait artificiel sur l'osmolarité 24
Ben Ameer.K, Kotti.M, Khemis.T, Lassoued.M, Ben Hamida.H, Laadib.N, Sfar Gandoura.S, Chioukh.FZ, Monastiri.K
- Les encéphalites virales: caractéristiques épidémiologiques, 29
cliniques et évolutives à propos d'une série pédiatrique
Tej.A, Abdelbari.M, Bargui.S, Kbaili.R, Tilouche.S, Soyah.N, Kahloul.N, Bouguila.J, Boughamoura.L
- La réintroduction des protéines du lait de vache chez l'enfant présentant 35
une allergie aux protéines du lait de vache IgE-médiée : Modalités et facteurs
prédictifs d'échec
Siala.N, Lamouchi.M, Fetni.I, Khlayfia.Z, Ouarda.H, Selmi.I, Dridi.Y, Halioui.S, Azzabi.O, Maherzi.A

Faits cliniques

- Insuffisance cardiaque d'étiologie rare chez le nouveau-né : 45
Anévrysme de la veine de Galien
Bellalah.M, Nouri Merchaoui.S, Ayache.H, Kacem.I, Ghith.A, Berbouch.H, Mghirbi.O, Methlouthi.J, Mahdhaoui.N
- Le syndrome d'Allgrove chez l'enfant à propos d'un cas 49
Siala.N, Khlayfia.Z, Hafsi.H, Ouarda.H, Fetni.I, Selmi.I, Dridi.Y, Halioui.S, Azzabi.O, Maherzi.A
- Leucémie aigue promyélocytaire atypique : A propos d'un cas clinique 52
Jouini.H, Chouaieb.S, Ba.A, Becheur.M, Toumi.N
- Encéphalite aigue à Mycoplasma pneumoniae chez un nourrisson 56
Khalsi.F, Cherni.R, Ben Romdhane.M, Belhadji.I, Klla.H, Kraoua.I, Louati.H, Smaoui.H, Ben Chehid.A, Boussetta.K
- La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada : à propos d'un patient tunisien 59
Fitouri.Z, Guedri.R, Malek, Kharfi.M, Essaddam.L, Ben Mansour.A, Mattoussi.N, Ben Becher.S
- Association rare de diabète type 1, de maladie de Basedow 64
et d'urticaire chronique chez l'enfant
Khlayfia.Z, Ouerda.H, Esseghaier.S, Bouaicha.ED, Dridi.Y, Fetni.I, Selmi.I, Azzabi.O, Halioui.S, Siala.N, Maherzi.A

Lu pour vous

- Predicting Escalated Care in Infants With Bronchiolitis 69
Pediatrics.2018;142(3)
Bel Hadji.I, Khalsi.F, Boussetta.K

Cas du jour

- Lésions cutanés péri-anales chez le nourrisson : quel est votre diagnostic ? 72
Talel BADRI, Inçaf MOKHTAR



l'homocystinurie classique. Une pathologie au carrefour des spécialités

Classical homocystinuria: at the crossroads of specialties

Ben Abdelaziz.R ^(1,2,3), **Ben Chehida.A** ^(1,2,3), **Ben Messaoud.S** ⁽³⁾, **Hajji.H** ⁽³⁾,
Boudabous.H ^(1,2,3), **Abdelmoula.MS** ^(1,2,3), **Azzouz.H** ^(1,2,3), **Tebib.N** ^(1,2,3)

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

⁽²⁾ Université Tunis Elmanar, Faculté de Médecine de Tunis,

⁽³⁾ Université Tunis Elmanar, EPS La Rabta, Laboratoire de Recherche LR12SPO2. Les Maladies Héréditaires Du Métabolisme: Investigation Et Prise En Charge

RÉSUMÉ

L'homocystinurie classique est la deuxième encéphalopathie métabolique après la phénylcétonurie. Sa prévalence en Tunisie est estimée à 1/32,679. Cette maladie autosomique récessive est causée par un déficit en cystathionine synthase sur la voie métabolique des acides aminés souffrés. Ses manifestations cliniques sont hétérogènes expliquant son diagnostic souvent tardif à l'âge adulte. Elles comportent des signes ophtalmologiques, neuropsychiatriques, vasculaires et squelettiques d'intensité variable, isolés ou associés entre eux. L'atteinte ophtalmologique est le mode de révélation le plus fréquent. Il s'agit d'une ectopie cristallinienne souvent bilatérale commençant dès l'enfance. Les accidents thromboemboliques peuvent mettre en jeu le pronostic vital surtout les accidents vasculaires cérébraux. L'atteinte squelettique est dominée par l'ostéoporose et l'aspect marfanoïde. L'homocystinurie classique doit être évoquée devant toute ectopie cristallinienne et tout accident thromboembolique chez l'enfant et l'adulte jeune. Le dosage de l'homocystéine plasmatique totale est élevé souvent supérieur à 100mol/l. l'existence d'une hyperméthioninémie sur la chromatographie des acides aminés plasmatiques permet d'éliminer les diagnostics différentiels. La biologie moléculaire permet la confirmation du diagnostic et dans certains cas de prévoir le pronostic. Elle est utile pour le diagnostic prénatal. Le test à la pyridoxine permet d'identifier les malades pyridoxine sensibles. Ceux-ci ne nécessitent qu'un traitement vitaminique et ont un pronostic meilleur que les patients vitamino-résistants. Ces derniers nécessitent un régime contrôlé en méthionine associé ou non à la bétaine. La surveillance des malades traités doit être réalisée par une équipe multidisciplinaire pour assurer un équilibre métabolique optimal pour stabiliser la maladie et surtout éviter les accidents thromboemboliques graves.

ABSTRACT

Classical homocystinuria is the second metabolic encephalopathy after phenylketonuria. Its prevalence in Tunisia is estimated at 1 / 32,679. This autosomal recessive disease is caused by a deficiency in cystathionine synthase on the sulfur amino acid metabolism pathway. Its clinical manifestations are heterogeneous explaining its delayed diagnosis often in adulthood. They include ophthalmological, neuropsychiatric, vascular and skeletal signs of variable intensity, isolated or associated with one another. Ophthalmologic involvement is the most frequent mode of revelation. It is an ectopia lentis often bilateral starting from childhood. Thromboembolic events can be life-threatening, especially stroke. Skeletal involvement is dominated by osteoporosis and the marfanoid aspect. Classical homocystinuria should be considered in the presence of any ectopia lentis and any thromboembolic events in children and young adults. The dosage of the total plasma homocysteine is often higher than 100 M. the existence of hypermethioninemia on plasma amino acid chromato-

Auteur correspondant :

Rim Ben Abdelaziz

Service de pédiatrie, Hôpital La Rabta. Jabbari, 1007 Tunis

Tél : 98 921 440 - Fax: 71 570973

E-mail : rimelair@gmail.com; rimbendelaziz@yahoo.fr

graphy excludes differential diagnoses. Molecular testing allows confirmation of the diagnosis and in some cases allows prognosis prediction. It is useful for prenatal diagnosis. The pyridoxine-responsiveness test identifies pyridoxine-responsive patients. These require only a vitamin treatment and have a better prognosis than vitamin-resistant patients. The latter require a low-methionine diet associated with betaine if needed. Monitoring of treated patients should be carried out by a multidisciplinary team. An optimal metabolic balance is necessary to halt the disease progression and especially to avoid severe thromboembolic events.

Mots clés : homocystinurie, homocystéine, luxation cristallinienne, accident vasculaire cérébral, pyridoxine, régime

Keywords : homocystinuria, homocysteine, ectopia lentis, stroke, pyridoxine, diet.

LISTE DES ABREVIATIONS :

HC : homocystinurie classique
 CBS: cystathionine β synthase
 SAH: S-adenosyl homocysteine

INTRODUCTION :

L'homocystinurie Classique (HC) (OMIM236200) ou déficit en cystathionine bêta synthase (CBS) est une erreur innée du métabolisme des acides aminés souffrés (méthionine et homocystéine). Elle représente la deuxième cause d'encéphalopathie métabolique après la phénylcétonurie (1). Son spectre phénotypique est très large. Certains patients ont des tableaux sévères avec une atteinte multi-viscérale à début précoce dans l'enfance (1-4). D'autres patients restent asymptomatiques jusqu'à l'âge adulte (5). L'atteinte ophtalmologique est précoce et représente souvent le mode de révélation de la maladie. Les accidents thrombo-emboliques constituent la principale complication mettant en jeu la vie de ces patients.

EPIDÉMIOLOGIE :

L'HC est une maladie ubiquitaire. Son incidence est très variable dans le monde allant de 1:1800 au Qatar, à cause d'un taux de consanguinité élevé et l'existence d'un effet fondateur (6), à 1:900,000 (7, 8). En Tunisie, son incidence est estimée à 1/32,679 (9). Certaines études ont montré que cette maladie est sous-diagnostiquée et son incidence est probablement sous-estimée. En effet, des malades homozygotes pour la mutation c.833 T > C peuvent rester asymptomatiques (10). D'autres patients peuvent avoir des signes ophtalmologiques ou vasculaires isolés et ne seront pas nécessairement explorés à la recherche d'une homocystinurie.

PHYSIOPATHOLOGIE :

L'homocystéine provient du métabolisme de la méthionine, acide aminé essentiel. La CBS a pour cofacteur la vitamine B6. Le déficit en CBS induit un blocage de la voie de la trans-sulfuration de l'homocystéine, avec accumulation de cet acide aminé et un déficit en cystathionine et en cystéine.

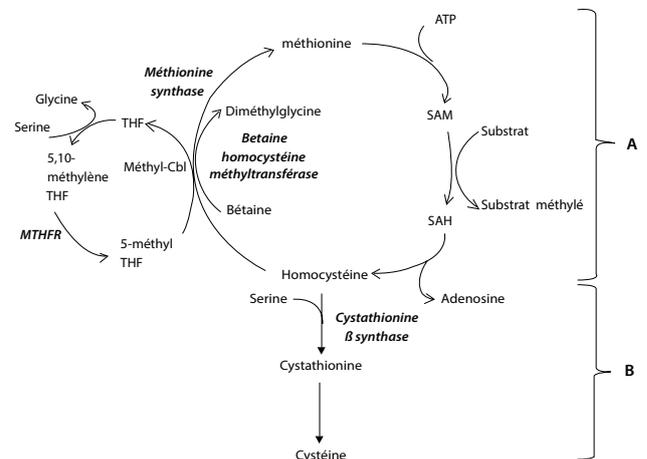


figure 1: Voies métaboliques des acides aminés souffrés. A: voie de la reméthylation B: voie de la trans-sulfuration, Cbl: cobalamine, MTHFR: méthylène tétra hydrofolate reductase, THF: tetra-hydrofolate, SAH: S-adenosyl homocysteine, S-adenosyl methionine

D'autre part, la voie de la reméthylation va être plus active et induit une augmentation de la méthionine et de la S-adenosyl-homocystéine (SAH). L'homocystéine a des effets toxiques directs et indirects par le biais du SAH. Elle induit des lésions endothéliales et une mort neuronale. Les effets de l'homocystéine sur l'endothélium vasculaire prédisposent aux thromboses qui peuvent toucher les artères et les veines quel que soit leur calibre et quel que soit l'âge du patient (11-13). Les modifications des protéines du tissu conjonctif sont spécifiques de l'homocystinurie classique, contrairement aux autres causes d'hyperhomocystéinémie (anomalies du métabolisme de la vitamine B12 et du folate). Elles sont dues à l'hyperhomocystéinémie et la déplétion en cystéine. Ces deux perturbations induisent un changement structural de la fibrilline, protéine riche en cystéine et commune au périoste, péri-chondre et les fibres zonulaires du cristallin (14). Elles sont responsables des manifestations oculaires et squelettiques de la maladie. Ceci explique que par ces manifestations, l'homocystinurie se rapproche des anomalies génétiques de la fibrilline telles que le Syndrome de Marfan (15).

MANIFESTATIONS CLINIQUES :

L'HC est une maladie métabolique par intoxication. Les individus atteints naissent normaux. En l'absence de traitement précoce, ils développent les signes de la maladie qui touchent quatre systèmes : le système nerveux central, l'œil, le squelette et les vaisseaux (1-4) . Deux phénotypes peuvent être individualisés en fonction de la réponse au traitement par vitamine B6. Les formes vitamine B6 sensibles sont souvent moins sévères que les formes résistantes. L'HC est une maladie métabolique par intoxication. Les individus atteints naissent normaux. En l'absence de traitement précoce, ils développent les signes de la maladie qui touchent quatre systèmes : le système nerveux central, l'œil, le squelette et les vaisseaux. Des atteintes peuvent être associées ou apparemment isolées. Deux phénotypes peuvent être individualisés en fonction de la réponse au traitement par vitamine B6. Les formes vitamine B6 sensibles sont souvent moins sévères que les formes résistantes (1, 16).

L'atteinte neurologique est dominée par le retard mental qui touche 60% des patients. Les convulsions sont rares alors que les anomalies électro-encéphalographiques sont plus fréquentes (17). Les manifestations psychiatriques (schizophrénie, traits autistiques, dépression, troubles compulsifs) peuvent sembler isolées (16, 18-20). Les signes focaux sont la conséquence d'accidents vasculaires cérébraux.

L'atteinte ophtalmologique est principalement représentée par une myopie forte pouvant être ou non associée à une ectopie voire une luxation cristallinienne. Cette dernière est souvent le mode de révélation de la maladie : elle est retrouvée chez près de la moitié des malades vers l'âge de 10 ans et elle est constante vers la quatrième décennie chez les malades non traités (1, 21). Contrairement au syndrome de Marfan dans lequel la luxation est souvent antérieure, l'HC s'associe plutôt à des luxations postérieures (17). Les autres atteintes telles que le glaucome, le décollement et la dégénérescence rétinienne, l'atrophie optique et la cataracte sont plus tardives et compliquent la luxation du cristallin (22). L'atteinte squelettique : l'ostéoporose est quasi constante lors du diagnostic surtout si celui-ci est tardif. Elle est responsable de fractures pathologiques, déformations rachidiennes (scoliose) et tassements vertébraux. Le morphotype « marfanoïde » est fréquent. Les patients ont souvent une avance staturale avec avance de la maturation osseuse, une dolichostenomélie, une arachnodactylie (23, 24). Les déformations osseuses à type de genu valgum, pieds creux, pectus carinatum ou excavatum peuvent être retrouvées (figure 2).



figure 2: Morphotype marfanoïde chez un enfant de 5 ans atteint d'homocystinurie classique.

Certains patients présentent une limitation des articulations surtout distales. Ceci contraste avec l'hyperlaxité retrouvée chez les patients ayant un syndrome de Marfan.

L'atteinte vasculaire : les manifestations thrombo-emboliques touchent les veines et les artères de tout calibre et de toute localisation. Le risque vasculaire est estimé à 25% avant l'âge de 16 ans, 50% avant l'âge de 30 ans avec risque de récurrence tous les 25 ans (25, 26). La survenue d'accidents vasculaires cérébraux, l'atteinte des vaisseaux rétinien, pulmonaires, coronaires, rénaux mettent en jeu le pronostic vital et fonctionnel des patients. La thrombose vasculaire est plus fréquente et plus précoce dans les formes vitamino-résistantes (26). Dans la série de Mudd, l'âge médian des premiers accidents vasculaires variait entre 20 et 25 ans dans les formes vitamino-sensibles versus 12,5 et 17, 5 ans dans les formes vitamino-résistantes (1). De même, la précocité du traitement a été associée à une réduction de l'incidence de complications thromboemboliques (26). L'homocystinurie doit être évoquée devant toute manifestation thrombo-embolique chez l'enfant ou l'adulte jeune pour commencer le traitement spécifique le plus tôt possible. Par ailleurs, l'association à d'autres facteurs de risque de thromboses, particulièrement les mutations du facteur V de Leiden, augmente l'incidence de ces complications (27). Ainsi, le bilan de thrombophilie complet doit être réalisé chez tous les patients homocystinuriques.

DIAGNOSTIC BIOCHIMIQUE :

Les tests urinaires de Brandt et de Barber permettent un dépistage rapide grâce à des réactions colorimétriques, mais ils sont peu spécifiques. Le diagnostic d'hyper-homocystéinémie est basé sur le dosage de l'homocystéine plasmatique totale sur tube EDTA ou hépariné. Le prélèvement doit être immédiatement centrifugé. Le plasma obtenu peut être congelé à -20°C pendant plusieurs mois (28). La valeur normale de l'homocystéinémie est inférieure à $15\mu\text{mol/l}$. Cependant, c'est au-delà de $50\mu\text{mol/l}$ qu'une anomalie héréditaire du métabolisme de l'homocystéine doit être suspectée et une prise en charge thérapeutique est nécessaire.

La chromatographie des acides aminés plasmatiques doit être réalisée par un laboratoire entraîné. Une déprotéinisation immédiate est nécessaire (17). Dans l'HC, et contrairement aux autres causes d'hyper-homocystéinémie, elle montre une élévation de la méthionine (29-31). Cette caractéristique de la maladie est utilisée pour le dépistage néonatal. Les autres anomalies observées sont une baisse de l'hémicystine et une présence anormale de l'homocystine et des disulfures cystine-homocystéine. Cependant, le taux de méthionine peut baisser avec le temps et des valeurs quasi-normales peuvent être retrouvées chez les patients les plus âgés (30). De même, certains patients ayant une HC vitamine sensible peuvent avoir des taux normaux d'Homocystéine s'ils sont sous de très faibles doses de pyridoxine sous forme de multi-vitamines ou de compléments alimentaires (29, 30). Ainsi, le dosage d'Homocystéine doit se faire deux semaines au moins après l'arrêt de tels produits.

La confirmation du diagnostic est basée à la fois sur le dosage enzymatique et la biologie moléculaire. En effet, aucune des deux techniques n'est sensible à 100% (32). Ainsi, quel que soit le premier choix, en cas de négativité du résultat malgré une forte présomption clinico-biologique l'exploration doit être complétée par l'autre technique.

Le dosage enzymatique peut être réalisé sur fibroblastes ou lymphocytes activés(33, 34). Un résultat négatif peut être observé dans les formes modérées de la maladie (35).

Le diagnostic moléculaire se fait idéalement par le séquençage du gène CBS localisé sur le chromosome 21 (21q22.3), vu le nombre important de mutations privées (17). En effet, plus de 160 variants

pathogènes ont été décrits. En plus de son intérêt pour confirmer le diagnostic chez le cas index et surtout pour le diagnostic prénatal, le diagnostic moléculaire peut dans certains cas permettre de prévoir la sévérité et le profil de sensibilité de la maladie. En effet, pour cer-

taines mutations à l'état homozygote, une corrélation génotype phénotype a été identifiée. Le variant le plus commun c.833 T > C (p.I278T) décrit surtout en Europe est associé à l'état homozygote à la forme modérée pyridoxino-sensible. Au contraire, d'autres mutations telles que la c.1006C > T (p.R336C) décrite dans la population Qatari (36) et la c.919G > A (p.G307S) en Irlande (26) ont été associées à des formes sévères de la maladie. Cette corrélation n'a pas été retrouvée chez les malades doubles hétérozygotes

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

-le phénotype clinique et surtout le morphotype marfanoïde peut faire évoquer à tort un syndrome de Marfan. Le dosage de l'Homocystéine permet de redresser le diagnostic.

- devant une hyperhomocystéinémie : les valeurs très élevées d'Homocystéine ($>100\mu\text{mol/l}$) sont le plus souvent associées à l'HC (par déficit en CBS). Toutefois, les déficits de la reméthylation (anomalies du métabolisme des folates ou de la vitamine B12) réalisent les diagnostics différentiels dans cette situation. Un taux de méthionine élevé permet de trancher en faveur de l'HC. Les hyperhomocystéinémies légères (entre 15 et $50\mu\text{mol/l}$) sont observées surtout dans les variants MTHFR, dans les causes iatrogènes d'hyperhomocystéinémie (traitement par méthotrexate, protoxyde d'azote, triméthoprime et autres anti-folates) et l'insuffisance rénale terminale (17, 32, 37). Pour les valeurs intermédiaires (entre 50 et $100\mu\text{mol/l}$), le dosage de la méthionine et de l'acide méthylmalonique urinaire permettent une orientation du diagnostic en faveur d'une forme très modérée d'HC, ou une anomalie héréditaire ou acquise de la vitamine B12 ou des folates (figure 3).

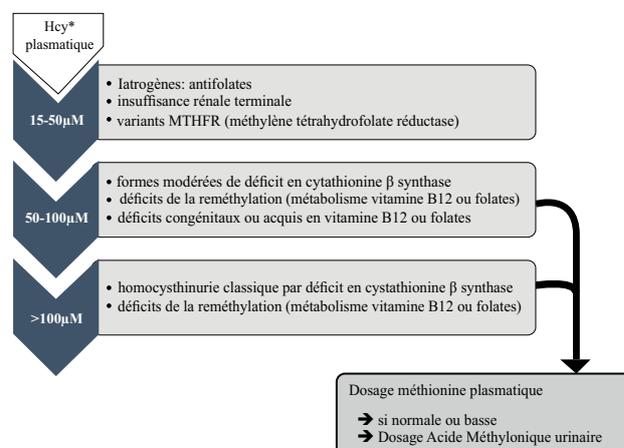


figure 3: Diagnostic différentiel devant une hyperhomocystéinémie d'après (17, 32)

TRAITEMENT :

En 2017, des guidelines européennes ont été établies pour le diagnostic et la prise en charge de l'HC (32).

Avant tout traitement, l'évaluation du statut de sensibilité à la vitamine B6 doit être faite chez tout patient. La prise en charge ultérieure dépend entièrement de ce statut.

Le test à la vitamine B6 : consiste en l'administration de 10 mg/kg/jour de pyridoxine (100-500 mg/jour) pendant une durée de 2 à 6 semaines (32). Un traitement par folate est associé et un éventuel déficit en vitamine B12 doit être corrigé au préalable. En effet, en cas de carence vitaminique le test peut être faussement négatif (26, 38-40). L'apport protéique doit être normal. La sensibilité à la vitamine B6, est attestée par un taux d'Homocystéine < 50 μ mol/l sur au moins deux prélèvements. Chez les nouveau-nés dépistés, la dose recommandée est de 100 mg/Kg/j et l'évaluation est faite au bout de deux semaines car les formes sensibles sont rares à cet âge.

Les patients dont le taux d'homocystéine baisse de plus de 20% mais reste au-dessus de 50 μ mol/l sont considérés comme partiellement sensibles. Les patients dont le taux d'homocystéine baisse de moins de 20% sont considérés résistants.

Objectifs du traitement : le traitement vise à obtenir un taux d'homocystéine le plus bas possible (< 50 μ mol/l) pour éviter la survenue de complications notamment thrombo-emboliques et permettre au patient une croissance normale et une intégration optimale dans la vie socio-professionnelle.

Moyens thérapeutiques :

❖ **Vitamine B6 :** donner les doses minimales nécessaires pour avoir un équilibre métabolique. Soit 10 mg/Kg/j (100 à 250 mg/j) chez l'enfant, et 500 mg/j chez l'adulte. A ces doses, il n'y a pas eu d'effets secondaires rapportés (26, 39-42), alors que des doses > 900mg/j ont été associées à la survenue de neuropathie périphérique (43, 44).

❖ **Bétaïne (Cystadane®) :** qui stimule la transformation de l'homocystéine en diméthyl-glycine. La dose initiale est de 50 mg/Kg/j chez l'enfant et de 3 g/j chez l'adulte. Ensuite, la dose est ajustée selon le taux d'homocystéine. Les doses maximales sont de 200 mg/Kg chez l'enfant et 6 g chez l'adulte. Ce traitement est généralement bien toléré et n'a pas d'effets indésirables. Une odeur désagréable (de poisson) peut toutefois être constatée (45) et peut être évitée par l'adjonction de riboflavine. Des cas d'œdème cérébral ont été rapportés en rapport avec une élévation très importante de la méthioninémie. Les symptômes ont régressé plus ou moins rapidement à l'arrêt de la bétaïne et la baisse de l'apport en méthionine (46, 47). C'est pourquoi, le traitement bétaïne doit toujours être associé à un régime limité en méthionine.

❖ **Supplémentation systématique en folate à faible dose :** 5mg/j. en effet, la carence en folate est fréquente chez ces patients (48, 49), de plus les folates ont un rôle bénéfique sur l'hyperhomocystéinémie en stimulant la voie de la reméthylation (50).

❖ **La Vitamine B12 :** doit être dosée dès le diagnostic, avant le test à la vitamine B6 puis régulièrement tout au long du suivi. La supplémentation systématique n'est pas recommandée mais elle est indiquée en cas de carence (32).

❖ **Le régime contrôlé en méthionine :** doit être envisagé chez tous les patients non totalement sensibles. L'apport en met est de 90-120 mg/j chez le nouveau-né dépisté et 200-300 mg de met/j chez le sujet plus âgé. Ce régime nécessite l'utilisation de mixtures d'acides aminés sans méthionine. En cas de non disponibilité des mixtures, un régime hypoprotidique à base d'aliments naturels uniquement peut être envisagé mais une surveillance clinique et biologique stricte est nécessaire pour éviter les carences nutritionnelles (51). Ce régime doit être commencé le plus tôt possible, car le début tardif a été associé à une mauvaise adhérence des patients (38).

❖ **La vitamine C :** il a été prouvé que ce traitement améliore la dysfonction endothéliale chez les patients HC et par conséquent elle réduirait le risque thromboembolique à long terme. Bien qu'elle ne figure pas dans les nouvelles recommandations, certains auteurs l'indiquent chez les patients vitamine B6 résistants au-delà de 15 ans (17, 52). La dose recommandée est de 1g/j.

Indications thérapeutiques :

➤ Les formes vitamine B6 sensibles normalisent leur taux sanguin d'Homocystéine et ne nécessitent pas de traitement supplémentaire.

➤ Les formes partiellement sensibles : vitamine B6+ régime +/- Bétaïne +folate

➤ Les formes résistantes : Bétaïne +régime+ folate (+/- vitamine C au-delà de 15 ans)

Traitement préventif :

La prévention des accidents thrombo-emboliques est primordiale chez les patients atteints d'HC. Un taux d'Homocystéine < 50 μ mol/l est nécessaire avant toute intervention (ophtalmologique, orthopédique ou autre). L'évaluation pré-anesthésie doit concerner les différentes atteintes notamment cardio-vasculaire et coronarienne (53). Une bonne hydratation est nécessaire pour obtenir des pressions de remplissage correctes. Une prudence particulière est nécessaire lors de l'installation du patient. En post-opératoire, un lever précoce, le port des bas de contention, l'anticoagulation sont nécessaires. L'analgésie par le protoxyde d'azote est à proscrire car celui-ci entraîne une élévation du taux d'Homocystéine.

SURVEILLANCE :

La surveillance des patients homocystinuriques concerne à la fois l'évaluation de la maladie et la détection des complications mais aussi l'évaluation du traitement, de son efficacité et de ses effets indésirables éventuels (51). Ce suivi nécessite une équipe multidisciplinaire comportant au moins des médecins (pédiatre, interniste, neurologue, ophtalmologue, orthopédiste, anesthésiste et éventuellement d'autres spécialistes au besoin) et un nutritionniste expérimenté.

Le tableau I résume les paramètres de surveillance clinique et paracliniques de l'HC ainsi que le rythme de surveillance (32, 52).

Tableau I : Paramètres et rythme de surveillance clinique et paraclinique de l'homocystinurie classique d'après (32, 52)

Paramètres	Domaine	Rythme
Poids, taille	Mesures anthropométriques	Chaque consultation
Périmètre crânien (enfant)		
Respect du régime (parts de méthionine, apport protéique, calorique...)	Evaluation diététique	Chaque consultation
Homocystéine totale plasmatique, méthionine	Bilan métabolique	0-5ans : /1-3 mois 5-15 ans : /3-6 mois >16 ans : /6 mois
Vitamine B12, folates, NFS, albumine, chromatographie des acides aminés plasmatiques, ferritinémie, zinc, 25OHvitamine D, sélénium, acides gras essentiels	Bilan nutritionnel	Annuel si sous régime
Clinique	Neurologique	Annuel
IRM, EEG		Si signes nouveaux
Examen ophtalmologique	Ophthalmologique	Au moins annuel
QI	Neuropsychologique	/sans chez l'enfant
Consultation psychologue ou psychiatre		Au besoin
Ostéodensitométrie	Densité osseuse	/3-5 ans à partir de l'adolescence (sauf signes d'appel)
Lipidogramme, évaluation des facteurs de risque	Cardiovasculaire	Une fois dans l'enfance puis /an

EVOLUTION :

Les patients dépistés en période néonatale ont en général un développement mental normal (26, 38-40) et ce quel que soit le profil de sensibilité à la pyridoxine mais moyennant un équilibre métabolique parfait. Chez ces patients, la luxation du cristallin est très rare et lorsqu'elle survient elle est plus tardive et elle est en général associée à un écart du traitement (54). Chez les patients diagnostiqués tardivement, on peut espérer une stabilisation de la maladie sauf pour l'atteinte ophtalmologique qui évolue pour son propre compte. La baisse du taux d'homocystéine s'associe à un risque moindre de complications vasculaires même en l'absence d'un équilibre parfait.

CONCLUSION :

L'HC est une maladie multi-systémique au carrefour des spécialités. Sa prise en charge doit être multidisciplinaire. Son diagnostic doit être précoce, car de la précocité du traitement dépend le pronostic ultérieur. Elle doit être évoquée devant toute luxation cristallinienne et tout accident vasculaire même apparemment isolés.

RÉFÉRENCES :

- [1] Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1985;37(1):1-31.
- [2] Schimke RN, McKusick VA, Huang T, Pollack AD. Homocystinuria. Studies of 20 Families with 38 Affected Members. *Jama.* 1965;193:711-9.
- [3] Sacharow SJ, Picker JD, Levy HL. Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews(R).* Seattle (WA)1993.
- [4] De Franchis R, Sperandeo MP, Sebastio G, Andria G. Clinical aspects of cystathionine beta-synthase deficiency: how wide is the spectrum? The Italian Collaborative Study Group on Homocystinuria. *Eur J Pediatr.* 1998;157 Suppl 2:S67-70.
- [5] Azzabi S, Barhoumi A, Omar S, Ben Hassine L, Cherif E, Kooli C, et al. [Late revelation of homocystinuria: clinical, biological and progressive aspects]. *Pathologie-biologie.* 2009;57(5):451-5.
- [6] Zschocke J, Kebbewar M, Gan-Schreier H, Fischer C, Fang-Hoffmann J, Wilrich J, et al. Molecular neonatal screening for homocystinuria in the Qatari population. *Hum Mutat.* 2009;30(6):1021-2.
- [7] Janosik M, Sokolova J, Janosikova B, Krijt J, Klatovska V, Kozich V. Birth prevalence of homocystinuria in Central Europe: frequency and pathogenicity of mutation c.1105C>T (p.R369C) in the cystathionine beta-synthase gene. *J Pediatr.* 2009;154(3):431-7.
- [8] Naughten ER, Yap S, Mayne PD. Newborn screening for homocystinuria: Irish and world experience. *Eur J Pediatr.* 1998;157 Suppl 2:S84-7.
- [9] Ben Dridi M. Les Maladies Héréditaires du Métabolisme. De La Mise en Place à L'organisation actuelle. Page [internet] *Eurobiomed;* 2013 [updated 2015; cited 2017 Sep 23]. Available

from http://www.rare2015.com/tiny_mce/plugins/filemanager/files/1_eurobiomed_final_final_tunis.pdf

- [10] Skovby F, Gaustadnes M, Mudd SH. A revisit to the natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2010;99(1):1-3.
- [11] Weiss N. Mechanisms of increased vascular oxidant stress in hyperhomocysteinemia and its impact on endothelial function. *Current drug metabolism.* 2005;6(1):27-36.
- [12] Doshi SN, Goodfellow J, Lewis MJ, McDowell IF. Homocysteine and endothelial function. *Cardiovasc Res.* 1999;42(3):578-82
- [13] Ueland PM, Refsum H, Beresford SA, Vollset SE. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(2):324-322
- [14] Krumdieck CL, Prince CW. Mechanisms of homocysteine toxicity on connective tissues: implications for the morbidity of aging. *J Nutr.* 2000;130(2SSuppl):365S-8S.
- [15] Hubmacher D, Cirulis JT, Miao M, Keeley FW, Reinhardt DP. Functional consequences of homocysteinylated of the elastic fiber proteins fibrillin-1 and tropoelastin. *J Biol Chem.* 2010;285(2):1188-98.
- [16] Abbott MH, Folstein SE, Abbey H, Pyeritz RE. Psychiatric manifestations of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: prevalence, natural history, and relationship to neurologic impairment and vitamin B6-responsiveness. *Am J Med Genet.* 1987;26(4):959-69.
- [17] Andria G, Fowler B, Sebastio G. Disorders of sulfur amino acid metabolism. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment.* 5th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. p. 312-21.
- [18] Colafrancesco G, Di Marzio GM, Abbracciavento G, Stoppioni V, Leuzzi V, Ferrara M. Acute psychosis in an adolescent with undiagnosed homocystinuria. *Eur J Pediatr.* 2015;174(9):1263-6.
- [19] Ryan MM, Sidhu RK, Alexander J, Megerian JT. Homocystinuria presenting as psychosis in an adolescent. *J Child Neurol.* 2002;17(11):859-60.
- [20] Hidalgo Mazzei D, Martin Rodriguez S, Perez Molto H, Ruiz Izquierdo J, Baeza I. A forgotten lethal psychosis: a case report. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2014;23(4):235-8.
- [21] Cruysberg JR, Boers GH, Trijbels JM, Deutman AF. Delay in diagnosis of homocystinuria: retrospective study of consecutive patients. *BMJ.* 1996;313(7064):1037-40.
- [22] Juszko J, Kubalska J, Kanigowska K. [Ocular problems in children with homocystinuria]. *Klin Oczna.* 1994;96(6-7):212-5.
- [23] Zaidi SH, Faiyaz-Ul-Haque M, Shuaib T, Balobaid A, Rahbeeni Z, Abalkhail H, et al. Clinical and molecular findings of 13 families from Saudi Arabia and a family from Sudan with homocystinuria. *Clin Genet.* 2012;81(6):563-70.
- [24] Brenton DP. Skeletal abnormalities in homocystinuria. *Postgrad Med J.* 1977;53(622):488-94; discussion 95-6
- [25] Yap S. Classical homocystinuria: vascular risk and its prevention. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(2-3):259-65
- [26] Yap S, Boers GH, Wilcken B, Wilcken DE, Brenton DP, Lee PJ, et al. Vascular outcome in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency treated chronically: a multicenter observational study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(12):2080-5.
- [27] De Stefano V, Casorelli I, Rossi E, Zappacosta B, Leone G. Interaction between hyperhomocysteinemia and inherited thrombophilic factors in venous thromboembolism. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* 2000;26(3):305-11.
- [28] Refsum H, Fredriksen A, Meyer K, Ueland PM, Kase BF. Birth prevalence of homocystinuria. *J Pediatr.* 2004;144(6):830-2.
- [29] Orendac M, Zeman J, Stabler SP, Allen RH, Kraus JP, Bodamer O, et al. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: novel biochemical findings and treatment efficacy. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(8):761-73
- [30] Stabler SP, Korson M, Jethva R, Allen RH, Kraus JP, Spector EB, et al. Metabolic profiling of total homocysteine and related compounds in hyperhomocysteinemia: utility and limitations in diagnosing the cause of puzzling thrombophilia in a family. *JIMD Rep.* 2013;11:149-63.
- [31] Bartl J, Chrastina P, Krijt J, Hodik J, Peskova K, Kozich V. Simultaneous determination of cystathionine, total homocysteine, and methionine in dried blood spots by liquid chromatography/tandem mass spectrometry and its utility for the management of patients with homocystinuria. *Clin Chim Acta.* 2014;437:211-7.
- [32] Morris AA, Kozich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TI, Chakrapani AB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(1):49-74.

- [33] Krijt J, Kopecka J, Hnizda A, Moat S, Kluijtmans LA, Mayne P, et al. Determination of cystathionine beta-synthase activity in human plasma by LC-MS/MS: potential use in diagnosis of CBS deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(1):49-55.
- [34] Alcaide P, Krijt J, Ruiz-Sala P, Jesina P, Ugarte M, Kozich V, et al. Enzymatic diagnosis of homocystinuria by determination of cystathionine-ss-synthase activity in plasma using LC-MS/MS. *Clin Chim Acta*. 2015;438:261-5.
- [35] Mendes MI, Colaco HG, Smith DE, Ramos RJ, Pop A, van Dooren SJ, et al. Reduced response of Cystathionine Beta-Synthase (CBS) to S-Adenosylmethionine (SAM): Identification and functional analysis of CBS gene mutations in Homocystinuria patients. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(2):245-54.
- [36] Gan-Schreier H, Kebbewar M, Fang-Hoffmann J, Wilrich J, Abdoh G, Ben-Omran T, et al. Newborn population screening for classic homocystinuria by determination of total homocysteine from Guthrie cards. *J Pediatr*. 2010;156(3):427-32.
- [37] Pillai K, Akhter J, Mekawy A, Chua TC, Morris DL. Physical and chemical characteristics of mucin secreted by pseudomyxoma peritonei (PMP). *International journal of medical sciences*. 2017;14(1):18-28.
- [38] Walter JH, Wraith JE, White FJ, Bridge C, Till J. Strategies for the treatment of cystathionine beta-synthase deficiency: the experience of the Willink Biochemical Genetics Unit over the past 30 years. *Eur J Pediatr*. 1998;157 Suppl 2:S71-6.
- [39] Yap S, Barry-Kinsella C, Naughten ER. Maternal pyridoxine non-responsive homocystinuria: the role of dietary treatment and anticoagulation. *BJOG*. 2001;108(4):425-8.
- [40] Yap S, Rushe H, Howard PM, Naughten ER. The intellectual abilities of early-treated individuals with pyridoxine-nonresponsive homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24(4):437-47.
- [41] Cohen M, Bendich A. Safety of pyridoxine--a review of human and animal studies. *Toxicol Lett*. 1986;34(2-3):129-39.
- [42] Mpofu C, Alani SM, Whitehouse C, Fowler B, Wraith JE. No sensory neuropathy during pyridoxine treatment in homocystinuria. *Arch Dis Child*. 1991;66(9):1081-2.
- [43] Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, Vick N, Rasmus S, Pleasure D, et al. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. A new megavitamin syndrome. *The New England journal of medicine*. 1983;309(8):445-8.
- [44] Ludolph AC, Masur H, Oberwittler C, Koch HG, Ullrich K. Sensory neuropathy and vitamin B6 treatment in homocystinuria. *Eur J Pediatr*. 1993;152(3):271.
- [45] Manning NJ, Allen EK, Kirk RJ, Sharrard MJ, Smith EJ. Riboflavin-responsive trimethylaminuria in a patient with homocystinuria on betaine therapy. *JIMD Rep*. 2012;5:71-5.
- [46] Sasai H, Shimozawa N, Asano T, Kawamoto N, Yamamoto T, Kimura T, et al. Successive MRI Findings of Reversible Cerebral White Matter Lesions in a Patient with Cystathionine beta-Synthase Deficiency. *Tohoku J Exp Med*. 2015;237(4):323-7.
- [47] Vatanavicharn N, Pressman BD, Wilcox WR. Reversible leukoencephalopathy with acute neurological deterioration and permanent residua in classical homocystinuria: A case report. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31 Suppl 3:477-81.
- [48] Smolin LA, Benevenga NJ, Berlow S. The use of betaine for the treatment of homocystinuria. *J Pediatr*. 1981;99(3):467-72..
- [49] Ishida S, Isotani H, Furukawa K, Kuhara T. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency associated with megaloblastic anaemia. *J Intern Med*. 2001;250(5):453-6.
- [50] Tian H, Tian D, Zhang C, Wang W, Wang L, Ge M, et al. Efficacy of Folic Acid Therapy in Patients with Hyperhomocysteinemia. *J Am Coll Nutr*. 2017;36(7):528-32.
- [51] Kabra M. Dietary management of inborn errors of metabolism. *Indian J Pediatr*. 2002;69(5):421-6.
- [52] Wilcken B. Physician's Guide to the Treatment of Metabolic Diseases. In: Blau N, Hoffmann GF, Leonard J, Clarke JTR, editors. 2006. p. 105-15.
- [53] De Lonlay P. Homocystinurie Classique. Page [internet] Orphanet; 2007 Oct 23 [updated 2013 Feb 11; cited 2017 Sep 23]. Available from https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Urgences_HomocystinurieClassique-fr-Pro173.pdf
- [54] Yap S, Naughten E. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency in Ireland: 25 years' experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control. *J Inherit Metab Dis*. 1998;21(7):738-47.



Tolérance des immunosuppresseurs Chez l'enfant porteur d'une maladie de système

Tolerance of immunosuppressors to child with illness Of system

Mghaieth.Z, Mattoussi.N, Essadem.L, Guedri.R, Fitouri.Z, Ben Becher.S

Service pédiatrie urgences et consultation externes. Hôpital d'enfants Bachir Hamza de Tunis.

RESUME

Introduction : Les enfants, atteints de maladie de système, confrontent des périodes algiques voir handicapantes souvent récurrentes et de durée longue nécessitant la prescription d'immunosuppresseurs qui est le traitement de choix de 2ème et même de 1ère intention dans certains cas. Ce traitement expose à des effets secondaires pouvant compromettre l'adhésion au traitement et les résultats thérapeutiques escomptés. Le but de l'étude était de recenser les effets secondaires des traitements immunosuppresseurs ainsi que de décrire leur nature et leurs conséquences sur la stratégie thérapeutique chez les enfants de 0 à 14 ans atteints de maladies de système.

Population et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective incluant tous les enfants âgés entre 0 et 14 ans qui ont été admis au service de pédiatrie urgences et consultations de l'hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis pour maladie de système durant la période Juin 2000- Juin 2014 et qui ont reçu un traitement immunosuppresseur autre que les corticoïdes au long cours.

Résultats : Nous avons recensés 180 patients, dont 68 enfants soit 37,7% ont reçu un traitement immunosuppresseur et ont été inclus. La prescription de ce traitement a été faite 84 fois. L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) a été la pathologie la plus fréquente (52%) motivant la prescription d'immunosuppresseur.

Le méthotrexate (MTX) représentait la molécule la plus utilisée (59.5%) suivie de l'Azatioprine (AZT) (25%) des alkylants et des inhibiteurs de la calcineurine. La survenue d'effet secondaire grave a été notée vingt deux fois soit dans 25.8% des cas.

Les complications graves étaient très diverses, les plus fréquentes étaient d'ordre hématologique (45%), infectieux (31.8%), psychiatrique (22.7%), digestif (18%), métabolique (13%), neurologique, rénale et dermatologique. Menant au décès chez un patient. L'attitude devant les complications graves était un arrêt définitif du médicament et devant un effet bénin une diminution transitoire des doses. Cela a été corrélée dans deux cas à l'échec thérapeutique. Les effets indésirables liés aux Immunosuppresseurs touchent un enfant sur 5 traités, elles sont graves dans 26 % des cas.

Conclusion : Leur connaissance pour chaque molécule permet de mieux orienter leur prescription et leur détection précoce. Des études prospectives à portée plus longue traitent certainement d'une meilleure connaissance des effets secondaires.

ABSTRACT

Introduction : Children suffering from systemic disease often encounter periods of pain and often long-term disability that require the prescription of immunosuppressants, which is the treatment of choice for the second and even the first intention in some cases. This treatment exposes side effects that may compromise adherence to treatment and expected therapeutic outcomes. The purpose of the study was to identify the side effects of immunosuppressive therapies as well as to describe their nature and their consequences on the therapeutic strategy in children from 0 to 14 years old with systemic diseases.

Auteur correspondant :

Mghaieth Zeineb,

Tél : (+216) 98 646 757

E-mail : mghaiethmasmoudiZ@gmail.com

Population and Methods: This study was retrospective including all children aged between 0 and 14 years who were admitted to the pediatric emergency department and consultations of Béchir Hamza children's hospital in Tunis for systemic illness during the period June 2000-June 2014 and who had received immunosuppressive therapy other than long-term corticosteroids.

Results: Among 180 identified patients, 68 children or 37.7% received immunosuppressive therapy and were included. The prescription of this treatment was made 84 times. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) was the most common pathology (52%) motivating immunosuppressive therapy. Methotrexate (MTX) was the most used molecule (59.5%) followed by Azathioprine (AZT) (25%) alkylating and calcineurin inhibitors. The occurrence of serious side effect was noted twenty-two times in 25.8% of cases. The serious complications were very diverse, the most frequent were haematological (45%), infectious (31.8%), psychiatric (22.7%), digestive (18%), metabolic (13%), neurological, renal and dermatological. Leading to death in a patient. The attitude to the serious complications was a definite discontinuation of the drug and in front of a benign effect a transitory decrease of the doses. This was correlated in two cases to the therapeutic failure. Immunosuppressive side effects affect one child out of five treated, they are serious in 26% of cases.

Conclusion: Their knowledge for each molecule helps to better guide their prescription and early detection. Long-range prospective studies certainly deal with a better understanding of side effects.

Mots clés : Tolérance, Immunosuppresseur, Maladie de système, Enfant.

Keywords : Tolerance, Immunosupresseurs, Illness of system, Child

INTRODUCTION :

De nombreux produits ont une activité immuno-dépressive ou immunosuppressive et anti-inflammatoire, recherchée dans le traitement de plusieurs affections pédiatriques notamment les maladies de système et les pathologies rhumatismales [1,2]. La réticence à ces molécules devrait désormais se lever à la lumière des données actuelles qui facilitent le choix des molécules et du moment utile à leur introduction. Leurs effets indésirables dans la population tunisienne pédiatrique suivie pour maladie de système ou pathologie rhumatismale n'ont pas été décrits auparavant. L'objectif de ce travail était d'analyser la tolérance des immunosuppresseurs chez l'enfant atteint de maladie de système ou de pathologie rhumatismale, d'essayer de recenser leurs effets et leurs conséquences sur la stratégie thérapeutique pour mieux orienter les prescriptions dans le futur.

MATÉRIEL ET MÉTHODES :

Nous avons mené une étude rétrospective.

A/ Population :

a) Critères d'inclusion :

- Les patients de 0 à 16 ans suivis pour maladie de système ou affections rhumatismales et hospitalisés au service pédiatre – urgences et consultations de l'hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis, durant la période 2000-2014 et qui ont nécessité un traitement immunosuppresseur.
- les patients qui recevaient des immunosuppresseurs depuis plusieurs années et qui sont venus continuer leurs suivis dans le service en tant que centre spécialisé.

b) Critère de non inclusion :

- Les patients au-delà de 16 ans.
- Les patients traités par corticothérapie isolée

c) Suivi :

Les données du dossier médical.

B/ méthodes :

1. Définitions : les complications attribuées au traitement immunosuppresseur ont été considérées comme :

a- Complications graves : effets indésirables qui nécessitent un traitement curatif spécifique.

b- Complications bénignes : effets indésirables transitoires traités symptomatiquement ou spontanément résolutifs.

2. Recueil des données :

Les données relevées pour chaque patient étaient :

- ❖ Les caractéristiques épidémiologiques
- ❖ La nature de l'affection
- ❖ L'indication du traitement immunosuppresseur
- ❖ Le type d'immunosuppresseur
- ❖ La nature du ou des effets indésirables
- ❖ La dose du médicament et le délai de survenue de l'effet indésirable
- ❖ L'attitude vis-à-vis de l'effet indésirable l'évolution de la maladie.

RESULTATS :

Parmi 180 patients admis au service pédiatrie urgences et consultations de l'hôpital Béchir Hamza pour maladie de système ou pathologie rhumatismale durant la période 2000-2014, 68 patients soit 37,7% ont reçu un traitement immunosuppresseur. Le sexe ratio était de 0,38. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 9,52ans. L'âge moyen au moment de la prescription d'immunosuppresseur était de 10 ans avec des extrêmes de 14 mois à 17 ans.

Les affections ayant justifié le recours aux immunosuppresseurs étaient dans l'ordre décroissant de leur fréquence : L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) : 52%, l'uvéite : 25%, l'association AJI et hépatite auto-immune (HAI) : , la dermatopolymyosite (DPM) : le lupus érythémateux systémique (LES) :0,4%, l'hépatite auto-immune (HAI), la périartérite noueuse (PAN) : 0,3% des cas, la sarcoïdose et la maladie de Crohn identiquement dans 0,15% des cas.

La molécule immunosuppressive choisie en première intention était le méthotrexate (MTX) dans

50 cas soit 59,5%, l'azathioprine (Imurel®) dans 21 cas soit 25% des cas ; puis le cyclophosphamide (Endoxan®), la ciclosporine A (Néoral®) et l'anakinra.(Kineret®) et ou l'anti interleukines 1. La prescription d'immunosuppresseur a été faite 84 fois. Seize enfants (22,4%) ont bénéficié d'emblée d'un traitement immunosuppresseur seul, 30 patients (44,7 %) chez qui l'indication de molécule immunosuppressive a été en deuxième intention comme relais aux corticoïdes suite à une intoxication stéroïdienne ou une cortico dépendance. Pour les autres cas, le traitement immunosuppresseur a été indiqué d'emblée en 1ère intention en association avec les anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans 15 cas (22,4%) et aux corticoïdes dans 7 cas (10,4%) . Les effets indésirables relatés aux molécules immunodépresseuses sus citées sont résumés dans les tableaux I, II, III, IV, V, VI .

- ❖ Vingt deux cas ont présenté au moins une complication grave dont un décès (26.19%).
- ❖ Dix neuf enfants (22.61%) ont présenté un effet secondaire bénin à type essentiellement d'intolérance digestive dont 84% étaient liés au MTX.
- ❖ Quarante quatre enfants (52.38%) ont bien toléré le traitement et n'ont présenté aucun effet indésirable.

Tableau I : Répartition des effets indésirables chez les patients traités par méthotrexate selon l'affection, la dose, le délai de leur apparition et le nombre de patients.

Effet indésirable	Affection	Dose (mg/m ² /SC)	Délai (mois)	Nombre Patients
Douleur abdominale + infection urinaire	AJI oligo articulaire	11,5	15	1
Tuberculose – syndrome d'activation macrophagique – convulsion – Coma – Décès	AJI Poly articulaire	10	23	1
Cytolyse hépatique	AJI Poly articulaire	11,5	2	1
Dépression	AJI Poly articulaire	11,5	2	1
Anémie	AJI Poly articulaire	11,5	9	1
Anémie	AJI Poly articulaire	11,5	35	1
Dépression Infection pulmonaire		11,5	1	1
Etat de choc septique altération de l'état de conscience	Uvéite	11,5	19	1
Cytolyse Hépatique Alopécie occipitale	PAN	11,5	12 34	1
Ulcération cutanée Hypertrichose Hyperlipidémie	DPM	11,5	7	1
Nausées / vomissements	Uvéite	11,5		16
Anorexie	DPM	11,5	24	1

AJI : arthrite juvénile idiopathique, DPM : dermatopolymyosite, PAN : périarthrite noueuse, SC : Surface Corporelle

Tableau II : Répartition des effets indésirables chez les patients traités par Azathioprine selon l'affection, la dose, le délai d'apparition et le nombre de patient..

Effet indésirable	Affection	Dose (mg/kg/j)	Délai (mois)	Patient (nombre)
Pan cytopénie + Hémorragie digestive	HAI	0,9	13	2
Leuco neutropénie	Uvéite + behcet	2,72	11	1
Leucopénie Récidive de la leucopénie	Pan uvéite bilatérale	2	11 24	1
Leuco neutropénie		2	1	1
Asthénie – diarrhée Nausées – Vomissement Intolérance digestive	AJI systémique	1,2	2 5	1
Dépression	Uvéite + Poliose Syndrome de Vogt Koyanagi Harada	2	7	1
Sérologie tyme positive	Uvéite	2	12	1
Aucun effet secondaire	HAI – AJI oligo articulaire Uvéite			13

AJI : arthrite juvénile idiopathique, HAI : hépatite auto-immune

Tableau III: Répartition des effets indésirables chez les patients traités par cyclophosphamide selon l'affection, la dose, le délai d'apparition et le nombre de patient.

Effet indésirable	Affection	Dose (mg/m ² /j)	Délai (mois)	Patient (nombre)
HTA Nausées, vomissements, gastrite Hémorragie digestive Malaise, troubles psychiatriques Anémie Zona Abcès bras	LED	750	6 7	1 1 1
Neutropénie	PAN	1000	2	2
Aucun effet secondaire	LED			2

LED : lupus érythémateux systémique, PAN : périarthrite noueuse

Tableau IV: Répartition des effets indésirables chez les patients traités par ciclosporine A selon l'affection, la dose, leur délai d'apparition et le nombre de patient.

Type d'effet indésirable	Affection	Dose (mg/m ² /j)	Délai	Patient (nombre)
	AJI Systémique	3	6j	1
Insuffisance rénale + Etat de choc septique à point de départ digestif + défaillance multi viscérale + syndrome d'activation macrophagique.	AJI Systémique	1,9	2 mois	1
Aucun effet secondaire	AJI Uvéite			3

AJI : Arthrite juvénile idiopathique

Tableau V: Répartition des effets indésirables chez les patients traités par Etanercept (Embrel) selon l'affection, la dose, le délai d'apparition et le nombre de patient.

Effet indésirable	Affection	Dose (mg/kg)	Délai (mois)	Patient (nombre)
Aucun effet secondaire	AJI	11	6	1
	AJI + uvéite	0,4	15	1

AJI : arthrite juvénile idiopathique

Tableau VI: Répartition des effets indésirables chez les patients traités par Anakinra (Kineret) selon l'affection, la dose, leur délai d'apparition et le nombre de patient.

Type d'effet indésirable	Affection	Dose (g/m ² /j)	Délai (mois)	Patient (nombre)
Infection virale fièvre + SAM + Syndrome tumoral + thrombopénie	AJI Systémique	3,5	7	1
	AJI Systémique	4	38	1

AJI : arthrite juvénile idiopathique, SAM : Syndrome d'activation macrophagique

Toutes les complications ont été noté à une dose thérapeutique du médicament y compris un cas d'auto doublement de la dose ; le contrôle sérique de la concentration médicamenteuse réalisé pour les patients traités par cyclophosphamide était invariablement infra toxique. Le délai moyen de survenue d'une complication grave était de 9,5 mois de traitement immunosuppresseur avec des extrêmes de 2 mois à 23 mois. Respectivement, les complications infectieuses, Hématologique, digestives et neuropsychiatriques étaient les plus fréquentes.

La figure ci-après résumé la fréquence des différentes catégories d'effets secondaires selon les molécules immunodépressives. Nous remarquons :

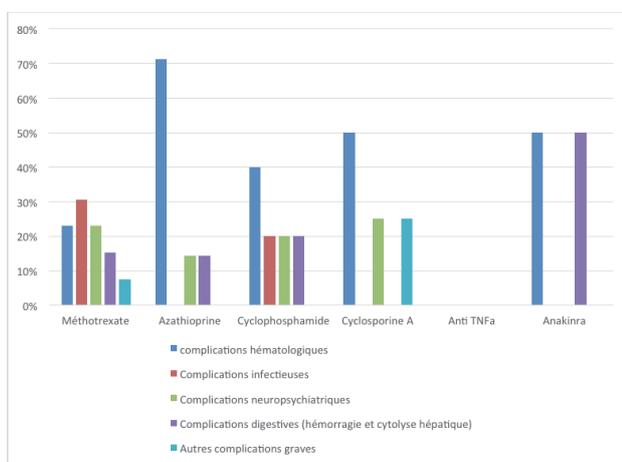


figure 1 : pourcentage des complications graves observées selon les molécules immunodépressives utilisées.

Nous constatons que le méthotrexate et le cyclo. Nous constatons un risque marqué de leucopénie avec l'azathioprine même si les complications hématologiques ont été observées avec toutes les molécules en dehors de l'anti-interleukine 1 qui n'a été utilisée que chez 1 patient dans notre série. Concernant l'impact des effets secondaires graves sur la stratégie thérapeutique, Leur survenue a imposé l'arrêt immédiat du médicament immunosuppresseur et ce de façon définitive dans 100% des cas. L'apparition d'un effet secondaire bénin a été plus tardive avec une moyenne de 22 mois et des extrêmes de 4 mois à 4 ans. L'augmentation de posologie n'a pas été la cause directe de survenue de ces effets indésirables (réalisé dans 0.1 % des cas). L'attitude vis-à-vis de l'effet secondaire était basée essentiellement sur le changement du mode d'administration du médicament et nous avons noté une amélioration avec disparition de l'effet indésirable dans tous les cas.

Dans les autres cas l'attitude était d'arrêter transitoirement le médicament avec une diminution ultérieure de la dose. Concernant l'effet de l'immunosuppresseur sur la pathologie en question nous avons obtenu les résultats suivants :

31 cas (45,5 %) de rémission avec une guérison pour 5 patients.

19 cas (27,9 %) d'amélioration partielle.

11 cas (16,17 %) d'inefficacité thérapeutique

Dans 7 cas (10,2 %) l'évaluation de l'efficacité du médicament immunosuppresseur n'a pas été possible en effet dans 3 cas, le délai de mise sous traitement est court, 2 cas ont été transférés et 2 cas sont perdus de vue.

Le changement de molécule immunosuppressive a intéressé (19%) de nos patients. Les séquelles ont été notées chez 4 patients dont 3 cas de cécité, un cas d'insuffisance rénale chronique Hémodialysée et candidat à une greffe rénale.

DISCUSSION :

La thérapeutique immunosuppressive se voit aujourd'hui dotée de nombreux médicaments dont la prescription permet l'amélioration d'un bon nombre d'affections pédiatriques et le sevrage cortisonique [1] le choix de la thérapie immunosuppressive repose sur la meilleure combinaison qui garantit un excellent résultat avec peu ou pas d'effets secondaires [3].

La variabilité de la pharmacocinétique des médicaments immunosuppresseurs est plus grande chez l'enfant à cause du changement des activités enzymatiques [4].

LES ANTIMETABOLITES :

Le méthotrexate (MTX) est l'une des plus anciennes molécules immunosuppressives cytotatiques employée en poly chimiothérapie et récemment utilisée et enregistrée dans les traitements des maladies auto immunes. M.STOLL et RCRON la considèrent [5] DMARDS (disease modifying antirhumatic drug) puisqu'elle a prouvé par convention sa révolution [6,7]. Le méthotrexate [5, 8] est la molécule de référence et de choix dans le traitement de l'AJI tenant compte de son efficacité et son innocuité. Le collègue Américain de rhumatologie publie des recommandations en 2011 approuvées en 2013 concernant l'usage de méthotrexate dans l'AJI Oglio articulaire et l'AJI poly articulaire réfractaire aux AINS au bout de 2 mois et l'AJI systémique avec arthrite active résistante à 15 jours de traitement par glucocorticoïdes. Ses bénéfices ne se font sentir qu'au bout de 4 à 6 semaines.

Le MTX peut être administré per os ou en sous cutané. La dose de méthotrexate chez les enfants atteints d'AJI varie de 15 mg/m² à 25 mg/m² [9]. MTX est très bien toléré et efficace chez les enfants selon certains auteurs 30 % enfants ne tolèrent pas bien ce traitement [10]. Il n'a pas été mis en évidence jusqu'à présent d'incidence de cancer chez l'enfant[2]. Dans notre série, 54% ont présenté au moins un effet indésirable, les troubles digestifs à type de nausées / vomissements, diarrhées et ou douleurs abdominales connus comme effet indésirable fréquent pour la voie orale [11]. Il est recommandé de fractionner la prise pour améliorer la tolérance. Il est décrit que le MTX risque d'induire une stomatite, ceci n'a pas été retrouvé dans notre série en effet l'adjonction d'acide folique a prévenu la survenue de cet effet. L'Hépatotoxicité recommande l'arrêt du traitement lorsque les transaminases sont supérieures à 3 fois la normale, elle n'a été objectivée que dans 2 cas avec retour à la normale lors de l'arrêt transitoire du médicament. La gravité du méthotrexate comme pour tout médicament immunosuppresseur découle du risque infectieux. Nous avons observé trois épisodes infectieux dans notre série dont un cas compliqué d'un état de choc septique. Nous avons noté la survenue d'anémie deux fois, de même la fonction rénale était vérifiée dans tous les cas avant et ou cours du traitement sans note d'altération. Nadia Jbeli et al retiennent le calcul de la clairance de créatinine permet d'ajuster la dose de MTX en minimisant au maximum la survenue d'effets toxiques[12]. L'atteinte dermatologique à type d'ulcération cutanée est retrouvée chez un patient, aussi l'alopécie est survenue chez un autre patient de la série. Deux patients ont présente une dépression, un autre cas de survenue d'anorexie sous MTX. Il

ne semble pas dans notre série que l'âge d'indication et ou le sexe influent sur la réponse au MTX. Selon Oudoul F et al l'âge et le poids influent significativement sur la réponse interindividuelle[13].

L'Imurel permet de réduire les doses de corticoïdes; sa principale indication est l'HAI [14] ; Son efficacité sur la maladie de Behcet reste à confirmer. Sinha et al [15] ont noté la supériorité d'utilisation de l'azathioprine au cours de la néphrite lupique de l'enfant surtout sur les stades III et IV. Li Feng et al [16] rapportent par contre une moindre tolérance de l'AZA comparée à celle du MMF(mycophenolate mofetil) pour un pronostic similaire. En effet l'azathioprine est connu par sa myelotoxicité dose dépendante qui impose la réduction de posologie voire l'arrêt du traitement. Dans notre série l'atteinte Hématologique a concerné 4 observations dont un cas de pancytopenie avec hémorragie digestive survenu alors que l'enfant était sous une dose minimale efficace (0,9 mg / kg / j).

Les 3 autres cas il s'agit de leuconéutropénie, l'évolution n'était favorable à la réduction ou l'arrêt transitoire de cette molécule cependant un cas de récurrence de la leucopénie à la reprise du traitement chez le même enfant. La dose maximale prescrite dans notre série est de 3,3 mg/kg/j a permis d'obtenir une rémission sans aucun effet indésirable.

On rajoute la survenue de dépression chez un malade de notre série sous Imurel.

L'intolérance digestive à l'Imurel est notée dans un seul cas. La survenue de surinfection imposant l'arrêt transitoire du médicament, et le traitement par rocephine a été indiquée une fois où la sérologie maladie de Lyme est positive . 13 patients soit (61,9%) des cas traités par l'Imurel n'ont présenté aucun effet secondaire.

Le cyclophosphamide ou Endoxan à une bonne tolérance générale[17].

Mina et al [18] recommandent une dose initiale à 500 mg/m² / sc, les doses ultérieures peuvent s'élever ne dépassant pas au bout d'un mois la dose maximale à 1,500mg [19,20 ,21] selon le consensus du traitement de la néphrite juvénile lupique. Une large discussion durant ce consensus s'est focalisée aux effets secondaires de ce médicament chez l'enfant, incluant l'adjonction du 2 mercapto éthane sulfonates sodium (MES-NA) pour prévenir la cystite hémorragique, antiémétique contre les nausées, un antagoniste gonadotropinique pour la protection ovarienne et une prophylaxie antibiotique contre l'infection à pneumocystose [18]. Dans notre série l'indication a concerné l'atteinte rénale de 03 cas néphropathie lupique et un cas de périarthrite noueuse (PAN). Deux malades n'ont présenté aucun effet indésirable. Les effets secondaires notés chez les deux autres malades, sont survenus à une dose qui oscille entre 750 et 1 g/m²/sc ; et

concordent bien à ceux rapportées par la littérature [22] à savoir neutropénie, anémie, nausées/ vomissements, sensation vertigineuse dans les suites du bolus, surinfection virale à type de zona survenu au bout de 16 mois de traitement et surinfection bactérienne à type d'abcès du bras ayant nécessité sa mise à plat. Les inhibiteurs de la calcineurine ; La ciclosporine A ou néoral ; Les effets indésirables les plus documentés de la ciclosporine A sont la néphrotoxicité et les maladies opportunistes qui résultent de l'immunosuppression [23,24]. Butuvonic ponikvar, G Nouljan and R ponikvar [25], rapportent des effets indésirables d'ordre cosmétologie à la ciclo A pourraient être la cause d'une non compliance au traitement tel que l'Hirsutisme, l'hyperplasie gingivale, le gain pondéral et le retard statural. Ellis et al [26] rapportent l'avantage majeur du tacrolimus versus ciclo en réduisant la sévérité de l'HTA et préservant l'apparence cosmétologique. Croker et al [27] notent une néphrotoxicité certaine aussi bien qu'en pratique pédiatrique que chez les adultes avec incidence accrue de sa survenue chez les enfants. 80% des patients pédiatriques présentent une HTA à la ciclo. Regnik VM, Berger JS et al [28] signalent une atteinte cosmétologique avec risque d'exophtalmie plus fréquent chez les enfants. Smith et al appuient le risque accru de développer des cancers [2]. La prescription de ciclosporine A a intéressé 05 patients de notre série dont 2 cas ont présenté une toxicité rénale ; le dosage de la ciclosporinémie était inférieure à la dose toxique et le diagnostic de néphrotoxicité induite par la ciclo était retenu et ce après avis pharmacovigilance devant l'aggravation de la fonction rénale concomitante à l'apparition de réaction allergique cutanée J6 de ciclo. Nous notons aussi un cas d'état de choc septique avec défaillance multi viscérale à point de départ digestif associé à un syndrome d'activation macrophagique, un cas de dysmyeloépoïèse objectivé à la ponction sternale induisant l'arrêt du médicament. Les autres patients n'ont pas présenté d'effets secondaires.

Une forme alternative du médicament, la ciclosporine G (diffère par la position du second acide aminé) est moins néphrotoxique que la ciclosporine A [29].

LA BIOTHÉRAPIE :

L'Etanercept ou anti TNF sont utilisés chez l'enfant depuis la fin des années 1990 et ont transformés l'évolution des formes sévères d'AJI [30,31]. Les anti TNF sont utilisés aussi avec succès des DPM juvéniles, diverses maladies rhumatologiques pédiatriques rares [19] seul l'Etanercept actuellement une autorisation de mise sur le marché (AMM) [10]. Dans

notre série l'Etanercept a été prescrit à dose convenable chez les deux patients à la dose de 0,4 mg/kg 2 fois par semaines en sous-cutané Il s'agit d'un cas d'AJI et de l'association (AJI + uvéite) dans l'autre cas. La tolérance était bonne, et ce au bout d'un délai respectif de 6 et 16 mois. L'Etanercept peut être selon la littérature responsable de survenue de réactions au point d'injection au début du traitement voir de réactions allergiques graves, de même il peut être responsable de céphalées, rhinite et d'infections respiratoires ; il est recommandé de l'utiliser avec prudence en cas de pathologie prédisposant ; Tel que le diabète, l'insuffisance cardiaque et les antécédents d'infection active ou chronique. L'administration préalable d'un anti histaminique est aussi proposée [32]. L'Anakinra ou Kineret a été prescrite chez un seul patient porteur d'AJI systémique ayant présenté une cytolysé Hépatique aux AINS et corticoresistance.

Au bout de 7 mois de traitement à dose quotidienne de 3,5 mg/kg/j en sous cutané, l'enfant a présenté une surinfection virale avec fièvre syndrome tumoral et syndrome d'activation macrophagique ayant nécessité l'interruption du traitement et son relais par la ciclosporine A. Il est décrit que Anakinra peut être responsable de céphalées, de réaction au point d'injection, de neutropénie et d'infection grave dont les pneumopathies [32].

La réintroduction de cette même molécule 1 mois plus tard a permis l'obtention d'une rémission au bout de 38 mois de traitement.

CONCLUSION :

Toujours bien penser à la balance risque-bénéfice. En effet, les effets secondaires aux immunosuppresseurs surviennent dans 50 % des cas. La gravité de leur prescription découle essentiellement du risque de survenue d'infections sévères. Les résultats de notre étude sont limités par le fait qu'elle soit rétrospective et la petitesse de l'échantillon étudié. Cependant, nous recommandons

- La mise en œuvre des mesures préventives contre les infections doit être systématique.
- Un guideline approprié à chaque molécule immunosuppressive permettra de minimiser l'effet toxique de ces médicaments indiqués chez des enfants atteints déjà de maladie chronique.
- Des études prospectives à portée plus longue avec étude de l'évolution de ces malades à risque accru de développer des cancers s'imposent.

RÉFÉRENCES :

- [1] Gnical aos ; S bunnel ; M letailleur.
Relais oral de la ciclo A en transplantation rénale.
Journal de pharmacie clinique. Vol 17 n°=3,157-9,sep98, Articles originaux.
- [2] Jodi M. Smith, Thomas Jajos Nemeth, Ruh A MC Donald. Current immunosuppressive agents : efficacy, side effects, and utilization. *Pédiat clin N Am* 50 (2003)- 1283-1300.
- [3] Hari haran S. Long term renal tansplant management.
Am kidney Dis 2001; 38 (6sup) S: 44-50
- [4] Tct elbaum M, fin Kelstein y et al.
Back to basics : understanding drugs in children : pharmacokinetic maturation *pediatr Rev* 26, 321, 2005.
- [5] Matthew L stoll and Q cron.
Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care.
Stolland cron pediatric rheumatolog 2014, 12:13.
- [6] BEUKELMANTT, et al.
Disease-modifying antirheumatic drug in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a cross-selectional analysis of the carra registry.
JR Rhermatol 2012, 39 (9): 1867-1874.
- [7] CRONR Q SHARMA S, SHERY DD :
current treatment by united by states and Canadian pediatric rheumatologists.
J. Rheumatol 1999, 26 (9): 2036-2038.
- [8] BEUKELMANT, Patkar NM, Saag KG et al:
2011 American college of rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis care Res (Hoboken) 2011, 63(4) :465-482.
- [9] Rupperto N, Murray KJ, Gertoni V et al:
A randomized trial of parental methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard dose of methotrexate.
Arthritis rheum 2004, 50(7): 2191-2201.
- [10] SFR, Quand prescrire un anti TNF dans les rhumatismes de l'enfant? *Revue rhumatisme* 74 (2007) 1-3.
- [11] Marc Talbert, Gerard Willopuet, Roslyre Gervais
Immuno-allergologie
Pharmaco-Clinique le Guide 9ème édition. 2014 :607-629.
- [12] Nadia Jbali, Emna Mnif, Hanen Jeberi, Rym Charfi, Mohamed Lakhel, Anis Klouz, Issam Salouj, Sameh Trabelsi
Modélisation de la pharmacocinétique du MTX chez une population tunisienne atteinte de LAL.
La Tunisie médicale 2015 volume 93 (n°12) : 760-765
- [13] Oudoul F, Le Guelle C, Lamagnere LP et al.
Prediction of MTX elimination after high dose infusion in children with acute lymphoblastic leukaemia using a population pharmacokinetic approach.
Fundamental and clinical pharmacology 1999, 13: 5995-604.
- [14] La rémission peut être maintenu par l'Aztseule : *N ENgl I MED* 1995 ; 333 : 958-963.
- [15] RAJIV SINHA, SUMANTRA RAUT:
Pediatric lupus nephritis: Management up date *world nephrol* 2014 May 6; 3(2):16-23.
- [16] Li fing, Jing deng et al:
Mycophenolate mofetil versus asathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: A meta-Analysis.
Nephrology, February, 2013, 10, 1111/nep.12006.
- [17] <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0139134.htm>
- [18] Mina et al:
Consensus treatment plans for induction therapy of newly-diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus érythématus. *Arthritis careers (Hoboken)*, 2012 MARCH; 64(3): 375-383.
- [19] GOURLY MF, Autism HA, scott D et al:
Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus néphritis.
Ann inter Med 1996 OCT 1. 12557°/ 549-557.
- [20] Hagelberg S lea y, Bargman J et al:
Long term follow up of childhood lupus néphritic.
J Rheumatol, 2002; Dec; 29(12): 2635-2642.
- [21] Laukk et al:
Induction therapy for pediatric focal proliferative lupus nephritis- cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil.
J pediatr Health care : official publication of national Association of pediatric Nurse. Associates and practitioners . 2008sep-oct22(5):282-288.
- [22] <http://www.printo.it/archive/pediatric-rheumatology/information/Francia/15.htm>
<http://sante.lefigaro.fr/medicaments/1048041-cyclophosphamide-500mg-sdz-fl-1>
- [23] Salvodi S, Kalon BD. Relationship of cyclosporine pharmacokinetic parameters to clinical events in human renal transplantation. *Transplantation proceeding* 1986:120-8.

- [24] Malay B. Shah, Timothy J. Schroeder, and M. Roy First guidelines for immunosuppressant management and monitoring of the transplantation in children. *Transplantation Rev*, vol 13 n° (April) 1999 pp 83-97.
- [25] J Butuvonic ponikvar, G Nouljan and R ponikvar.
Cosmetic side effects of immunosuppressive therapy in children and Adolescents with renal Grafts. *Transplantation proceeding*, 34,3009-3011
- [26] Petty RE, laver RM. Systemic Lupus erythematosus. In: Cassidy JT, petty RE. et al. *Text book of pediatric Rheumatology*, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.P 342-391. Ellis D, ShapiroR, Jordan ML et al : *Pediatr Nephrol* 8 :193,1994
- [27] Crocher JES. Dempsey T : cyclosporine A. Toxicity in children, *transplant* 1993, 7 : 72.
- [28] Regnik VM, Ber ger JS, Jones KL et al : Cyclosporine induces abnormal bone growth in children: a preliminary study. *Pediatr Nephrology* 1989, 3:296.
- [29] Calne RY, White DJ, Thirus KL et al: Cyclosporin G "immunosuppressive effect in dogs with renal allografts" *daus lancet*, vol1 18441, 1985 p 1342.
- [30] Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al. Etanercept in children with Rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology collaborative study group*. *N Engl J med* 2000; 342: 763-9.
- [31] LovellDJ, Giannini EH, Reiff A et al. Long term efficacy and safety of étanercept polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rhema* 2003; 48: 218-26.
- [32] ROBIN K Dore Clinical utility of etanercept in the treatment of arthritides in children and adolescents *Adolescent Health, Medicine and therapeutics* 2014: 5.35-48

Impact de l'enrichissement du lait artificiel sur l'osmolarité

Effect of fortification on the osmolality of artificial milk

Ben Ameer.K ^(a,b), **Kotti.M** ^(a,c), **Khemis.T** ^(a,b), **Lassoued.M** ^(a,c), **Ben Hamida.H** ^(a,b), **Laadib.N** ^(a), **Sfar Gandoura.S** ^(c), **Chioukh.FZ** ^(a,b), **Monastiri.K** ^(a,b)

^(a) Service de réanimation et de médecine néonatale, centre mère enfant, EPS Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie

^(b) Faculté de Médecine, Monastir, Tunisie

^(c) Laboratoire de Pharmacie Galénique, Faculté de Pharmacie, Monastir, Tunisie.

RESUMÉ

Objectif : Etudier l'osmolarité de différentes formules de lait artificiel avant et après leur supplémentation par EOPROTINE®, Dextrine Maltose et solution glucosée à différentes concentrations

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective menée au mois de janvier 2015 au service de Réanimation et de Médecine Néonatale de Monastir. L'osmolarité a été calculée sur différents échantillons de neuf types de lait artificiel enrichis séparément en EOPROTINE®, en glucose et en dextrine-maltose à différentes concentrations. L'osmolarité a été analysée au laboratoire de Pharmacie Galénique de la Faculté de Pharmacie de Monastir par un osmomètre cryoscopique.

Résultats : L'étude de l'osmolarité a concerné 384 échantillons, chaque reconstitution a été mesurée trois fois et la moyenne a été retenue. L'osmolarité de base a varié entre 259 et 339 mOsmol/l. L'adjonction l'EOPROTINE® a été faite pour les laits du prématuré, l'osmolarité du lait PRE-A a dépassé les 400 mOsmol/l à une concentration de 2% d'EOPROTINE®. La Dextrine Maltose concentrée à 1% a augmenté l'osmolarité du lait PRE-A et Lait E au dessus de 400 mOsmol/l alors que pour les laits PRE-B, PRE-C et PRE-D elle était inférieure à 400 mOsmol/l pour une concentration maximale à 6%. Tous les laits enrichis en solution glucosée ont dépassé les 400 mOsmol/l et ceci à partir d'une concentration de 2% de solution glucosé sauf pour PRE-B qui les rejoint à 3%.

Conclusion : Tenir compte de l'osmolarité lors de la supplémentation du lait artificiel est primordial afin d'éviter la survenue de troubles digestifs chez le nouveau-né.

ABSTRACT

Objectives : To evaluate osmolality of different infant milk formula before and after the supplementation of Dextrin maltose, Dextrose solution and EOPROTINE®, at different concentrations.

Materials and methods : We underwent an experimental study within the Department of Intensive Care and Neonatal Medicine Teaching Hospital of Monastir. Osmolarity was calculated on different artificial milks formula fortified separately by EOPROTINE®, Dextrose solutions and maltodextrin at different concentrations (1% to 6%). Osmolarity analysis were done in the Pharmaceutics Galenic Laboratory of the University of Pharmacy of Monastir.

Results : The study of the osmolarity was performed on 384 samples; each reconstitution was measured three times and the average value was considered. The basic osmolarity was between 259 and 339 mOsmol/l. EOPROTINE® was added to premature milk; osmolarity of milk PRE-A surpassed 400 mOsmol/l at the concentration of 2% EOPROTINE®. Dextrin Maltose concentrated at 1% increased the osmolarity of milk PRE-A and Milk E above 400 mOsmol/l whereas milks PRE-B, PRE-C and PRE-D were remained less than 400 mOsmol/l for a maximum concentration of 6%. All milks enriched with dextrose solution exceeded 400 mOsmol/l and this was observed from a concentration of 2% dextrose solution except for milk PRE-B wich joined them at 3%.

Auteur correspondant :

Ben Ameer Karim, Adresse: Service de Réanimation et de médecine néonatale, Centre Maternité, EPS Fattouma Bourguiba, Monastir 5000, Tunisie.

E-mail : Karim_bam@yahoo.fr

Tél. : +216 21 55 15 10

Conclusion : Taking in account of osmolarity schedule during the artificial milk supplementation is essential to prevent digestive disorders for newborns.

Mots clés : Nouveau-né, Alimentation entérale, Lait artificiel, Lait enrichi, Osmolarité.

Key words : Newborn, Enteral feeding, Infant formula, Fortified milk, Osmolarity.

INTRODUCTION :

La prise en charge nutritionnelle des nouveau-nés constitue un défi quotidien pour le néonatalogiste qui doit assurer une croissance répondant aux standards physiologiques. Le lait maternel est le lait de choix pour tout nouveau-né; à défaut, un lait artificiel adapté pour le terme et le poids peut être prescrit [1, 2]. Dans certaines situations, la composition du lait est insuffisante pour couvrir les besoins nutritionnels du nouveau-né d'où l'intérêt de l'enrichissement. Dans les centres de néonatalogie disposant de lactarium, l'enrichissement du lait se fait soit de façon systématique ou au besoin [3, 4]. Dans certains pays, ne disposant pas de lactarium, le praticien est parfois confronté à l'impossibilité de disposer de lait maternel et il se trouve devant l'obligation d'utiliser un lait artificiel ; mais comment l'enrichir en cas de besoin? Sachant que l'administration par voie orale de soluté hypertonique expose le nouveau-né et surtout le prématuré à des complications digestives comme l'entérocolite ulcéro-nécrosante [5- 7]. Cette préoccupation a conduit aux recommandations actuelles d'une osmolarité de l'alimentation entérale du nouveau-né ne dépassant pas 400 mOsmol/kgH₂O [8].

Notre travail avait pour objectif l'évaluation de l'osmolarité de différentes préparations de laits artificiels enrichis séparément en EOPROTINE®, en solution glucosée et en dextrine maltose à différentes concentrations.

MATÉRIEL ET MÉTHODES :

Il s'agit d'une étude expérimentale prospective menée au service de Réanimation et de Médecine Néonatale de Monastir.

Les laits testés étaient ceux disponibles dans notre établissement. Ils étaient de deux types:

- Laits pour prématuré : PRE-A, PRE-B, PRE-C, PRE-D.
- Laits premier âge : Lait A, Lait B, Lait C, Lait D, Lait E.

La composition des différentes formules infantiles a été recueillie à partir des boîtes dans lesquelles elles sont commercialisées (Tableau I).

Tableau I : Composition des laits artificiels étudiés pour 100 ml de reconstitutions.

	LAIT A	LAIT B	LAIT C	LAIT D	LAIT E	PRE-A	PRE-B	PRE-C	PRE-D
Energie Kcal	66	67	67	64	66	80	81	80	74,4
Protéine g	1,3	1,35	1,24	1,4	1,4	2,6	2,3	2,32	1,93
Caseine g	0,5	0,5		0,56		1,1	0,8		
Protéine soluble g	0,8	0,8		0,8		1,6	1,5		
Glucides g	7,3	7,3	7,46	6,8	7,3	8,4	8,7	8,57	7,66
Dont sucres g	7,3	-		-		6,2			
Lactose g	7,0	7,3		6,8		5,6	4,4		
Maltodextrine g		0		-	7,3		4,3		
Lipides g	3,4	3,4	3,57	3,5	3,5	3,9	4,1	4,17	4,09
Acide linoléique mg	446	570	530		600	676	611		550
Acide α linoléique mg	82	47	64		100	56	49		74
ARA g	0,011	0,03		0,07		0,019	0,024		
DHA g	0,010	0,03		0,07		0,015	0,016		
Minéraux mg									
Sodium g	0,017	0,02	0,017	0,019	0,019	0,07	0,034	0,043	0,024
Potassium mg	68	73	68	67	67	80	94	97	105,6
Chlorure mg	42	45	47	38	38	85	52	69	55,7
Calcium mg	57	66	43	45	45	100	105	122	78,2
Phosphore mg	32	36	24	28	28	56	58	72	46,1
Magnésium mg	5,1	5,7	5,7	5,1	5,1	8	7,5	8	6,67
Fer mg	0,53	0,7	0,67	0,7	0,7	1,6	1,1	1,7	1,3
Zinc mg	0,52	0,5	0,7	0,6	0,6	1,1	0,6	1	0,88
Cuivre mg	0,04	0,04	0,05	0,04	0,04	0,08	0,07	0,12	0,08
Manganèse mg	0,0077	0,0013	0,015	0,0077	0,0077	0,01	0,0013	0,01	0,007
Fluor mg	≤0,003	0,0037	0,003		0,006	-	0,0044		
Sélénium µg	1,7	1,4	1,4	0,9	0,9	4,5	2	1,8	1,5
Iode µg	12	13,5	13	9	9	25	20	27	11,17
Vitamines									
A µg RE	54	61	68	64	64	36,1	98	220	34,2
D µg	1,2	1	0,93	1,1	1,1	3	1,7	3,1	5,21
E mg α-TE	1,1	2	1,4	1	1	3,5	2,4	3,2	2,68
K µg	4,4	5,4	5,5	4,5	4,5	6	7,2	6,4	8,2
C mg	9,2	9,5	11	13	13	17	24,6	20	11,17
Thiamine(B1) mg	0,051	0,068	0,075	0,058	0,058	0,14	0,08	0,14	0,16
Riboflavine (B2) mg	0,121	0,081	0,14	0,102	0,102	0,2	0,127	0,2	0,111
Niacine (B3) mg	0,43	0,5	0,59	0,5	0,5	2,4	0,9	2,4	1,45
B6 mg	0,038	0,054	0,052	0,058	0,058	0,12	0,09	0,12	0,074
B9 µg	13	9,5	9,5	10	10	35	44,5	48	18,6
B12 µg	0,21	0,14	0,024	0,2	0,2	0,24	0,24		0,29
Biotine (B8) µg	1,4	2,2	1,5	1,9	1,9	3,5	2,4	4	6,67
B5 mg	0,343	0,4				0,882	0,5	0,97	
Autres									
Carnitine mg	1,6	2,3	1	1,3		1,8	2,7	1,6	4
Choline mg	12	13,5	12	7,7	7,7	17	15,9	12	
Inositol mg	3,9	6,1	10	5,1	5,1	24	7,2	8,9	4,47
Taurine mg	5,3	4,5	5,1	3,8	3,8	5,5	5,1	6,4	4,99

Le choix des suppléments et des différentes concentrations à évaluer était décidé en tenant compte de certaines conduites pratiques dont les données ne sont pas publiées (par exemples: apport supplémentaire en protéine pour un prématuré par EOPROTINE®, augmentation des apports journaliers en glucose pour un nouveau-né de mère diabétique par la Maltodextrine et enfin une correction rapide d'une hypoglycémie par une solution de glucose ajoutée à un lait artificiel).

- EOPROTINE®(NUTRICIA) : c'est un supplément diététique hypercalorique et hyperprotéique en poudre utilisé aux concentrations de 1,1%, 2,2%, 3,3% et 4,4% (% = gramme d'EOPROTINE® pour 100ml de préparation),

- Solution de glucose aux concentrations de 1%, 2%, 3%, 4% et 6% (% = gramme de glucose pour 100ml de préparation)

- DELICAL® MALTODEXTRINE (Lactalis Nutrition Iberia): c'est de la dextrine-maltose utilisée aux concentrations de 1%, 2%, 3%, 4% et 6% (% = gramme de dextrine-maltose pour 100ml de préparation). L'eau utilisée pour la reconstitution est une eau minérale naturelle commercialisée en Tunisie et fournie par l'hôpital (CRISTALLINE®), sa te-

neur en minéraux était de (mg/L): Sels totaux 590, Calcium 119, Magnésium 27, Sodium 34, Potassium 1,3, Bicarbonates 293, Sulfates 147, Chlorures 75, Nitrates 5 et Fluorure 0,76.

L'analyse pharmaco-chimique était effectuée dans le laboratoire de Pharmacie Galénique de la Faculté de Pharmacie de Monastir. La préparation des différents solutés, la mesure de l'osmolarité et le recueil des résultats après levée de l'anonymat des solutés ont été réalisés par des opérateurs différents :

- Les pesées des laits et des fortifiants en poudre ont été effectuées par le même opérateur et avec la cuillère-mesure correspondante fournie par le fabricant.
- Les volumes d'eau et de solutions glucosées ont été mesurés par une éprouvette de 100 ml.
- La reconstitution a été réalisée avant la mesure de façon extemporanée dans des biberons de 100 ml. Le volume final était de 100ml. L'homogénéisation a été obtenue par agitation manuelle.
- Un numéro aléatoire tiré à l'urne a été attribué à chaque tube.
- L'osmolalité a été mesurée par un osmomètre cryoscopique (modèle Roebling Type 12). Trois solutions de chlorure de sodium à zéro, 155 et 310 mOsmol/kgH₂O ont été utilisées pour le calibrage avant le début des mesures et après chaque vingtaine de mesures. Les mesures ont été réalisées sur 100 µl à trois reprises pour chaque échantillon.

L'osmolarité de chaque échantillon a été calculée à partir de l'osmolalité, du volume d'eau utilisée et du volume du mélange selon la formule :

$$\text{Osmolarité} = \frac{(\text{osmolalité}) \times (\text{volume d'eau utilisé}) \times (\text{masse volumique de l'eau})}{(\text{Volume du mélange})}$$

Les différents résultats ont été recueillis sur une fiche préétablie et adressés avec la fiche de correspondance des numéros aléatoires pour l'analyse statistique. La moyenne et l'écart type sont calculés pour chaque mesure en utilisant le logiciel EXCEL®.

RÉSULTATS :

Pour l'étude de l'osmolarité, nous avons réalisé 128 reconstitutions. Chaque reconstitution a été mesurée trois fois (384 mesures de l'osmolarité).

L'étude de l'osmolarité des laits pour prématurés enrichis en EOPROTINE® à des concentrations croissantes a montré une augmentation progressive de l'osmolarité pour tous les laits. Le seuil de 400 mOsmol/l a été dépassé dès 2% pour PRE-A, 3% pour PRE-D et 4% pour PRE-B. L'osmolarité du lait PRE-C est restée inférieure à 400 mOsmol/l pour une concentration en EOPROTINE® à 4% (Tableau II).

Tableau II : Variations de l'osmolarité des laits pour prématurés enrichis en EOPROTINE®

	PRE-A	PRE-B	PRE-C	PRE-D
Sans EOPROTINE®	339	259	270	259
EOPROTINE® 1%	393	324	315	281
EOPROTINE® 2%	433	363	317	398
EOPROTINE® 3%	465	400	371	425
EOPROTINE® 4%	500	420	366	448

L'étude de l'osmolarité des préparations enrichies en Dextrine Maltose à concentrations croissantes a montré que le seuil de 400 mOsmol/l était dépassé à partir de 1% pour lait E et PRE-A, 2% pour lait B, lait D, lait E et PRE-A. L'osmolarité est restée inférieure à 400 mOsmol/l pour PRE-C, PRE-B et PRE-D (Tableau III).

Tableau III : Osmolarité des laits enrichis en Dextrine Maltose

	Lait A	Lait B	Lait C	Lait D	Lait E	PRE-A	PRE-B	PRE-C	PRE-D
Sans DM	340	375	340	376	376	339	259	270	259
DM 1%	357	370	361	390	409	412	304	376	309
DM 2%	373	409	379	403	431	415	329	314	317
DM 3%	395	415	395	433	436	449	335	338	308
DM 4%	414	429	425	460	476	480	349	358	308
DM 6%	412	456	427	479	488	584	360	354	351

DM : Dextrine-maltose

L'augmentation de l'osmolarité était de règle pour tous les laits enrichis en solution glucosé à des concentrations croissantes. Le seuil des 400 mOsmol/l était dépassé par tous les laits, mais à des concentrations différentes : à partir de 1% pour lait A, B, C, D, E et PRE-A. Pour PRE-C, PRE-B et PRE-D, la concentration seuil était de 2% (Tableau IV).

Tableau IV : Osmolarité des laits enrichis en glucose

	Lait A	Lait B	Lait C	Lait D	Lait E	PRE-A	PRE-B	PRE-C	PRE-D
Sans G	340	375	340	376	376	339	259	270	259
G 1%	410	443	427	443	484	437	351	366	327
G 2%	493	480	472	497	521	539	399	452	410
G 3%	556	586	537	581	586	590	472	502	470
G 4%	621	651	670	682	666	644	540	562	569
G 6%	811	808	758	827	823	840	701	715	704

G : Solution de sérum glucosé

DISCUSSION :

Notre travail confirme l'effet d'une supplémentation des laits artificiels sur l'osmolarité. Avec le progrès de la réanimation néonatale, l'objectif nutritionnel demeure une priorité dans la prise en charge des nouveau-nés les plus immatures, ce qui incite souvent à enrichir l'alimentation lactée [3]. En effet, il est reconnu que la qualité de la nutrition ainsi que ses modalités et les délais de sa mise en route in-

fluencent le développement du nouveau-né, à court, moyen ou long terme [9- 11]. La prise en charge nutritionnelle des nouveau-nés nés prématurés ou de faible poids de naissance a fait l'objet de plusieurs publications dont les recommandations ne cessent d'évoluer avec le temps [12- 14]. L'objectif ultime de cette prise en charge est d'assurer une alimentation optimale prenant le relais du placenta en fournissant un apport suffisant en nutriments et d'assurer une croissance la plus proche de celle du fœtus de même terme [9, 15].

La voie orale est la modalité physiologique d'alimentation des nouveau-nés. Le lait maternel est l'aliment de choix en période néonatale en raison des ses effets bénéfiques sur le développement staturo-pondéral et neurosensoriel, ainsi que sur la baisse du risque de survenue de plusieurs pathologies aiguës ou chroniques [16-18]. Cependant, le recours à l'enrichissement est parfois nécessaire pour répondre aux besoins nutritionnels et énergétiques de certains nouveau-nés [19- 21]. La Société Européenne de la Gastroentérologie Hépatologie Pédiatrique et de la Nutrition (ESPGHAN) recommande l'enrichissement du lait maternel pour assurer une bonne croissance du prématuré de moins de 32 à 34 semaines d'aménorrhée ou de moins de 1500 à 2000g [14]. Cet enrichissement est de pratique courante dans les unités de néonatalogie des pays occidentaux ; il se fait sur le don de lait dirigé (nouveau-né nourris par le lait de sa propre mère) ou sur le lait de don anonyme (lait de lactarium) [9, 15]. Dans notre contexte, l'enrichissement n'est possible que sur le lait de la propre mère. Il est fait d'une façon standardisée et ne tient pas compte de sa composition réelle à l'instant T. Pour des raisons religieuses, le don de lait maternel hors fratrie n'est pas autorisé, ce qui explique notre recours à l'enrichissement du lait artificiel en cas de besoin.

Plusieurs études se sont intéressées à la composition du lait maternel enrichi et ont démontré l'augmentation de l'osmolarité par les produits d'enrichissement. Par ailleurs, elles ont conclu à une augmentation de la charge osmotique des préparations d'une façon proportionnelle à la concentration du produit d'enrichissement utilisé [5, 22-24]. L'osmolarité des formules industrielles enrichies n'a pas été étudiée. Certains auteurs, ont noté que l'osmolarité augmente à des taux qui peuvent excéder les 400 mOsmol/l quand des médicaments sont ajoutés aux formules du lait artificiel [6, 25].

Dans notre travail, nous avons démontré que l'osmolarité du lait artificiel augmente par l'ajout des suppléments. Cette augmentation peut atteindre et même dépasser les 400 mOsmol/l pour certaines formules à des concentrations en supplément supérieures ou égales à 2%. Cette augmentation de l'osmolarité est proportionnelle à la concentration du supplément. Elle diffère d'une formule à l'autre du fait des particularités biochimiques et moléculaires propres à chaque préparation de lait artificiel ou de supplément.

L'intérêt de l'étude de l'osmolarité des préparations infantiles vient du fait qu'une charge osmotique très importante peut induire des troubles de la vidange gastrique et donc un reflux gastro-oesophagien ainsi que des lésions intestinales pouvant être à l'origine d'une entérocolite ulcéro-nécrosante chez les nouveau-nés [26]. Les risques des solutions hyperosmolaires sur les intestins des nouveau-nés ont été bien documentés, à la fois, dans des études animales et humaines [27, 28].

Etant donné que l'intestin fœtal est exposé au liquide amniotique qui a une osmolarité de 275 mOsmol/l, valeur proche de celle du lait maternel, l'administration d'une nutrition entérale d'osmolarité significativement plus élevée, est dangereuse. C'est à la lumière de ces constatations qu'ont été établies les recommandations actuelles sur l'osmolarité maximale autorisée pour les différentes préparations de laits disponibles pour les nouveau-nés [29].

CONCLUSION :

Le lait artificiel est certes une alternative en cas de non disponibilité du lait maternel, mais il n'est souvent que peu adapté aux besoins nutritionnels des nouveau-nés hospitalisés. Ainsi, certaines situations nécessitent le recours à des suppléments. Toutefois, tenir compte de l'augmentation de la charge osmotique en fonction du type de lait artificiel utilisé est primordiale afin d'éviter les complications digestives surtout chez le prématuré.

Conflits d'intérêt :

Les auteurs déclarent l'absence de tous conflits d'intérêt.

RÉFÉRENCES:

- [1] Rennie JM, Robertson NC. Textbook of neonatology. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999.
- [2] Colaizy TT, Carlson S, Saftlas AF, Morriss FH Jr. Growth in VLBW infants fed predominantly fortified maternal and donor human milk diets: a retrospective cohort study. BMC Pediatr 2012; 12:124.
- [3] Assea K.V, Pejoanb H, Chebbib Y, Gatel P. Évaluation de la prise en charge nutritionnelle du nouveau-né au centre hospitalier Courbevoie-Neuilly-Puteaux (France). jppp 27 :154-163.
- [4] De Halleux H, Close A, Stalport S, Studzinski F, Habibi F, Rigo J. Intérêt de la supplémentation du lait maternel « à la carte ». Arch pediatr 2007;14 suppl 1: S5-10.
- [5] Srinivasan L, Bokinić R, King C, Weaver G, Edwards A. Increased osmolality of breast milk with therapeutic additives. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89: F514-F7.

- [6] White KC, Harkavy KL. Hypertonic formula resulting from added oral medications. *Am J Dis Child* 1982; 136: 931-3.
- [7] Le Guennec JC, Pare C, Billon B. Hyperosmolar formulas in necrotizing enterocolitis. *Am J Dis Child* 1983; 137: 506.
- [8] Pearson F, Johnson MJ, Leaf AA. Milk osmolality: does it matter?. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98: F166-F9.
- [9] Lapillonne A, Razafimahefa H, Rigourd V, Granier M. Les intervenants au séminaire Nutrition du prématuré du GEN-IdF. *Nutrition of the preterm infant. Arch Pediatr* 2011; 18:313-23.
- [10] Ghods E, Kreissl A, Brandstetter S, Fuiiko R, Widhalm K. Head circumference catch-up growth among preterm very low birth weight infants: effect on neurodevelopmental outcome. *J Perinat Med* 2011; 39:579-86.
- [11] Cristofalo EA, Schanler RJ, Blanco CL, Sullivan S, Trawoeger R, Kiechl- Kohlendorfer U, et al. Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. *J Pediatr* 2013; 163: 1592-95.
- [12] Committee on Nutrition of the Preterm Infant, European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Nutrition feeding of preterm infants. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1987; 336:1-14.
- [13] Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R, & Parenteral Nutrition Guidelines Working Group. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41 Suppl2: S1-87.
- [14] Agostoni C, Buonocore G, Carnielli V, P, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 85-91.
- [15] Voyer M, Mitanchez D, Magny J-F, Rigourd V, Kieffer F. Nutrition entérale du préterme: quelle(s) supplémentation(s) pour le lait de femme ? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004; 33 suppl1: S117-S22.
- [16] Morales Y and Schanler RJ. Human milk and clinical outcomes in VLBW infants: how compelling is the evidence of benefit? *Semin Perinatol* 2007; 31: 83-88.
- [17] Kreissl A, Zwiauer V, Repa A, Binder C, Haninger N, Jilma B et al. Effect of fortifiers and additional protein on the osmolality of human milk: is it still safe for the premature infant? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 432-37.
- [18] Colaizy TT. Donor human milk for preterm infants: what it is, what it can do, and what still needs to be learned. *Clin Perinatol*. 2014; 41: 437-50.
- [19] Klein CJ. Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutr* 2002; 132 Suppl1: S577-1395.
- [20] Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD000343.
- [21] Liu TT, Dang D, Lv XM, Wang TF, Du JF, Wu H. Human milk fortifier with high versus standard protein content for promoting growth of preterm infants: A metaanalysis. *J Int Med Res* 2015; 43: 279-89.
- [22] De Curtis M, Candusso M, Pieltain C and Rigo J. Effect of fortification on the osmolality of human milk. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81: F141-F3.
- [23] Fenton TR, Belik J. Routine handling of milk fed to preterm infants can significantly increase osmolality. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 35: 298-302.
- [24] Lafeber HN. Fortification of human milk fed to preterm infants: are our guidelines safe?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 414.
- [25] Ernst JA, Williams JM, Glick MR, Lemons JA. Osmolality of substances used in the intensive care nursery. *Pediatrics* 1983; 72: 347-52.
- [26] Laker MF, Menzies IS. Increase in human intestinal permeability following ingestion of hypertonic solutions. *J Physiol* 1977; 265: 881-94.
- [27] Book LS, Herbst JJ, Atherton SO, Jung AL. Necrotizing enterocolitis in low-birthweight infants fed an elemental formula. *J Pediatr* 1975; 87: 602-5.
- [28] Willis DM, Chabot J, Radde IC and Chance GW. Unsuspected hyperosmolality of oral solutions contributing to necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1977; 60: 535-8.
- [29] Pediatric Nutrition Practice Group, Robbins ST, Meyers R. Infant feedings: Guidelines for preparation of human milk and formula in health care facilities. 2nd ed. *J Am Diet Assoc* 2011.

Les encéphalites virales: caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutives à propos d'une série pédiatrique

Viral encephalitis: epidemiologic, clinical and evolutionary features about a pediatric study

Tej.A, Abdelbari.M, Bargui.S, Kbaili.R, Tilouche.S, Soyah.N, Kahloul.N, Bouguila.J, Boughamoura.L

Service de Pédiatrie, Farhat Hached, Sousse

RESUMÉ

Introduction : Les encéphalites aiguës virales constituent un problème de santé publique, du fait de la gravité de leurs présentations cliniques et de leurs conséquences pouvant engager le pronostic vital. L'objectif de notre étude est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, ainsi que les différents aspects cliniques, thérapeutiques et évolutifs de cette pathologie à propos d'une série pédiatrique.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective, sur une période de 15 ans, incluant tous les enfants hospitalisés au service de Pédiatrie Farhat Hached dans un tableau d'encéphalite aiguë virale.

Résultats : Notre étude a comporté 46 patients, de prédominance masculine, et se regroupant essentiellement dans la tranche d'âge entre 5 et 10 ans. La notion de contagion virale a été objectivée chez 26 enfants, essentiellement, avec le virus de la Rubéole. Les signes neurologiques, les plus fréquemment rencontrés, étaient les troubles de la conscience allant d'une somnolence (76.6%) à un état de coma (30.4%), les crises convulsives (71.7%) et les signes de localisation (17.4%). Un syndrome méningé était constaté chez 8.7% des enfants. La fièvre était rapportée chez 47.8% des malades, ainsi qu'une éruption cutanée chez 57.8% des cas. La ponction lombaire était réalisée chez tous les malades. Elle était pathologique dans 54.3% des cas. Les sérologies virales, réalisées chez 97.8% des patients, étaient en faveur d'une infection récente à HSV1 (15.2%), à Rubéole (32.6%), à VZV (17.3%), à CMV (10.8%) et à EBV (6.5%). La PCR dans le LCR était positive à HSV1 chez deux malades. Des anomalies à l'IRM et l'EEG ont été constatées, respectivement, dans 41.7% et 52.2% des cas. La prise en charge thérapeutique a reposé, essentiellement, sur l'administration de l'Acyclovir et des anti convulsivants. Nous avons eu recours à la ventilation mécanique dans 26.1% des cas. L'évolution était favorable dans 65.2% des cas. Le décès a compliqué l'évolution de trois enfants dans le cadre de deux encéphalites herpétiques et d'une encéphalite rabique. Les séquelles neurologiques ont été objectivées chez 34.8% des malades à type de déficits moteurs, d'épilepsie lésionnelle et des troubles de comportement.

Conclusion : L'absence de spécificité clinique des encéphalites virales aiguës rend leurs diagnostics difficiles. Leur pronostic dépend, étroitement, de l'agent causal et de la précocité de prise en charge. Il devrait être amélioré par l'avènement de nouvelles techniques de diagnostic et l'amélioration de la couverture vaccinale.

ABSTRACT

Background: Acute viral encephalitis remains a public health problem because of the seriousness of the clinical presentation and its potentially fatal consequence. The objective of our study is to describe the epidemiology and the different clinical, therapeutic and evolutionary aspects.

Methods: This is a retrospective descriptive study about all the children who were hospitalized for management of acute viral encephalitis in the Farhat Hached Paediatrics Department over a period of 15 years.

Results : These are 45 male-dominated patients, mostly in the 5 to 10 year age group. A viral contagion was objectified in 26 children mainly with the Rubella virus. The most common neurological findings were impaired consciousness ranging from drowsiness (76.6%) to coma (30.4%), convulsive seizures (71.7%) and focal neurologic features (17.4%). Meningeal syndrome existed in 8.7%. The notion of fever was found in 47.8% of patients, the rash was found in 57.8% of cases. Lumbar puncture was performed in all patients, it was pathological in 54.3% of cases. Viral serologies realised in 97.8% of cases demonstrated recent infection

by HSV1 (15.2%), Rubella (32.6%), VZV (17.3%), CMV (10.8%), and EBV (6.5%). Two positive PCRs in HSV1 CSF were collected. Anomalies on MRI and EEG were found in 41.7% and 52.2% of cases, respectively. Therapeutic management was based mainly on the administration of Acyclovir, anti-epileptic drugs, and mechanical ventilation in 26.1% of cases. The outcome was favorable in 65.2% of the cases. Three deaths were recorded in two herpetic encephalitis and one rabies encephalitis. Neurological sequelae were seen in 34.8% of patients mainly motor deficits, epilepsy and behavioral disorders

Conclusion : The lack of clinical specificity of acute viral encephalitis makes diagnosis difficult. The prognosis depends strongly on the causal agent and the early management. It should be improved by the advent of new diagnostic techniques and improvement of vaccination coverage.

Mots-clés : Encéphalite, enfant, diagnostic, traitement
Key words : Encephalitis, child, diagnosis, management.

INTRODUCTION:

Les encéphalites aiguës virales constituent des urgences neurologiques. Les virus incriminés constituent un ensemble hétérogène par leurs propriétés structurales, fonctionnelles et épidémiologiques impliquant, ainsi, des difficultés thérapeutiques. Les diagnostics virologiques associant les techniques de PCR appliquées aux échantillons de liquide céphalorachidien occupent une place importante dans l'identification de l'agent infectieux causal. Cependant, dans la plupart des cas, les encéphalites virales demeurent sans cause identifiable. Ainsi, devant les difficultés diagnostiques et en l'absence de dispositif de surveillance ou de recensement, la fréquence des encéphalites, au sein des populations pédiatriques, ainsi que leurs devenir à moyen et à long terme restent mal connus.

Nous avons mené une étude rétrospective à propos d'une série pédiatrique dans l'objectif d'étayer les différents aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques ainsi que l'évolution à court et à moyen terme d'une telle entité.

PATIENTS ET MÉTHODES:

Il s'agit d'une étude rétrospective, menée au service de pédiatrie Farhat Hached et incluant tous les enfants ayant été hospitalisés, entre le 1er Janvier 2000 et le 31 Décembre 2015, dans un tableau d'encéphalite aiguë virale. Nous n'avons pas inclus les patients ayant présenté des encéphalomyélites aiguës disséminées ou des encéphalites auto-immunes.

Les données anamnestiques, cliniques, biologiques, virologiques et thérapeutiques ont été précisées pour tous les malades à partir des dossiers médicaux. Nous nous sommes intéressés, par ailleurs, aux différents aspects évolutifs à court et à moyen terme.

RÉSULTATS :

Nous avons colligé au total 46 enfants hospitalisés durant une période de 15 ans dont 67.4% des garçons. Des antécédents de prématurité, d'hypotrophie et de pathologies respiratoires chroniques ont été constatés, respectivement, chez 4.3%, 8.7% et 4.3% des enfants.

La vaccination de la quasi-totalité des malades était selon le calendrier national tunisien. L'âge moyen, au moment du diagnostic, était de 8 ans avec des extrêmes allant de 1 mois à 14 ans. Une atteinte, prédominante, de la tranche d'âge comprise entre 5 et 10 ans était constatée (Fig.1).

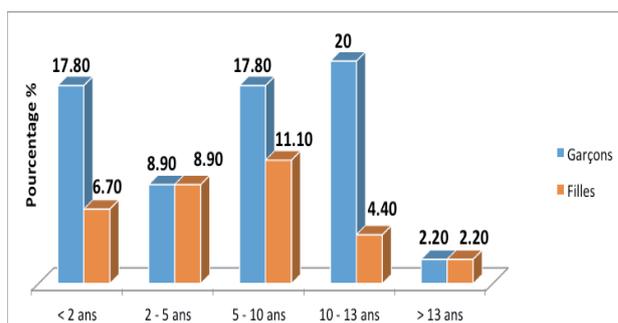


figure 1 : Répartition selon l'âge et le sexe

La majorité des hospitalisations a été enregistrée durant la période estivale et printanière. Nous avons observé une prédominance des cas d'encéphalites rubéoliques pendant le mois de Mai avec un pic de fréquence enregistré durant l'année 2011, et une prédominance pour les cas d'encéphalites à VZV et CMV pendant le mois de Juin (Fig.2).

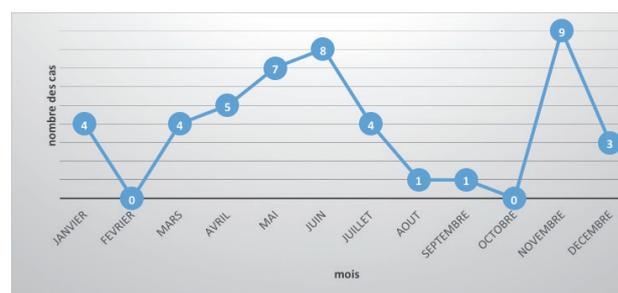


figure 2 : Répartition mensuelle

La notion de contagion virale était retrouvée chez 26 enfants de notre série (56.5%), principalement avec le virus de la Rubéole (30.4%). Les signes neurologiques motivant l'hospitalisation, étaient à type de troubles de conscience dans 91.3% des cas allant d'un état de somnolence (80.4%) jusqu'au coma (65.2%), les convulsions ont représenté 71.7% des motifs de consultation (Fig.3).

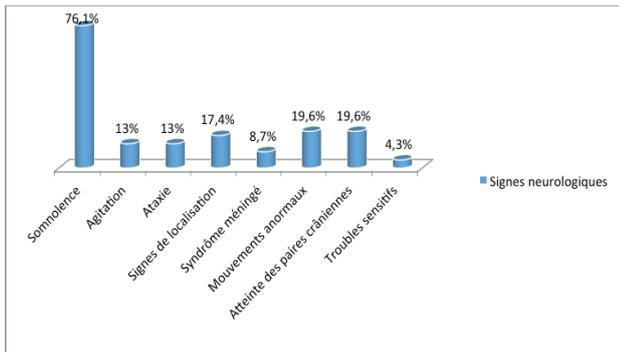


figure 3 : Répartition en fonction des signes neurologiques

Elles étaient plutôt généralisées et principalement associées à des encéphalites herpétiques dans 57.14% des cas et à des encéphalites à Rubéole dans 20% des cas. Les troubles du comportement, les états confusionnels, les céphalées et les déficits moteurs étaient constatés à des pourcentages respectifs de 19.6%, 15.2% et 23.9% et 19.6%. La fièvre était objectivée dans 82.6% des cas. Le délai entre le début de symptomatologie et l'hospitalisation était variable allant de 1 jour jusqu'au trois semaines. Des éruptions vésiculeuses associées aux signes neurologiques ont suggéré le diagnostic d'encéphalite à VZV.

A l'examen clinique, 30.4% des enfants avaient un score de Glasgow < à 9/15, dont la moitié d'entre eux avaient des encéphalites à Rubéole. Le syndrome méningé était constaté chez 4 enfants uniquement. L'atteinte des paires crâniennes a été objectivée chez 9 enfants, essentiellement, à type de dysarthrie, de paralysie faciale et de myosis serré. Une éruption cutanée était présente, au moment de l'examen physique initial dans 58.7% des cas. La ponction lombaire a été pratiquée chez tous les enfants. Elle était pathologique dans 54.3% des cas. La pléiocytose moyenne était de 69 éléments blancs/mm³ avec des extrêmes allant de 1 à 800 éléments et une prédominance des lymphocytes dans 56% des cas. Les valeurs moyennes de la glucorachie et de la protéinorachie étaient, respectivement, de 4.1mmol/l et de 0.57g/l.

Une PCR HSV1 a été réalisée sur 17 prélèvements de LCR et a été positive dans deux cas. Les sérologies virales ont été réalisées chez 45 patients (97.8%). L'infection récente à Rubéole était majoritaire (32.6%), suivie par le VZV (17.3%), l'HSV1 (15.2%), le CMV (10.8%), l'EBV (6.5%) et le West Nile dans (2.2%) des cas (Fig.4). Une co infection virale a été objectivée chez 9 malades.

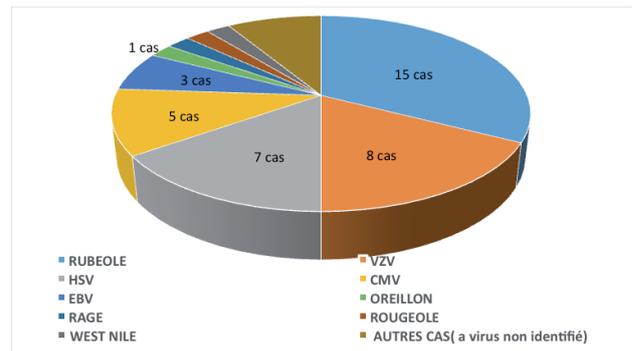


figure 4 : Profil des sérologies virales

Sur le plan radiologique, nous avons eu recours à une TDM cérébrale en urgence chez 39 patients. Des anomalies ont été constatées dans 28.2% des cas, essentiellement à type d'hypodensités de caractéristiques variables, d'œdème cérébral et de prises de contraste méningées pathologiques. L'IRM cérébrale était pathologique chez 15 enfants parmi les 36 réalisées. Elle était, particulièrement, informative dans le diagnostic et le suivi d'une patiente ayant présenté une encéphalite herpétique compliquée d'une encéphalite auto-immune. La séquence de diffusion initiale (Fig.5)

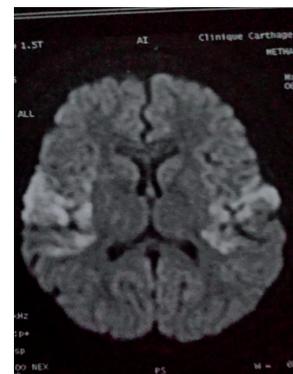


figure 5 : IRM cérébrale coupe axiale, séquence diffusion. Anomalies de signal cortico-sous cortical au niveau des régions temporales profondes

et l'étude spectroscopique (chute du NAA et augmentation des lactates et des lipides) étaient en faveur de l'origine herpétique d'autant plus que la sérologie HSV1 était positive à IgM (+) avec une séroconversion secondaire. L'EEG, pratiqué dans 84.4% des cas, était pathologique dans la moitié des cas.

Concernant la prise en charge thérapeutique, nous avons eu recours à la ventilation mécanique chez 12 enfants, dont 5 avaient présenté des encéphalites à Rubéole, avec une durée moyenne de 5 jours. Un traitement anti convulsivant d'urgence a été instauré chez 27 enfants à type de phénobarbital (69.2%), de Diazépam (65.4%) et de Clonazépam (53.8%).

Le traitement anti épileptique de relais était, principalement, le valproate de sodium et le Clobazam. Tous les patients ont bénéficié d'un traitement anti viral à base d'Aciclovir. Les veinoglobulines étaient prescrites chez deux patientes de notre série dont l'une avait présenté une encéphalite auto immune à anticorps anti GAD positifs compliquant une encéphalite herpétique et l'autre dans le cadre d'une encéphalite à sérologies négatives non améliorée après 21 jours d'Aciclovir.

La durée moyenne d'hospitalisation des enfants était de 14.8 jours avec une évolution favorable chez la plupart (93.5%) des malades. Le délai moyen de reprise de la conscience était de 3 jours. Le décès était survenu chez trois patients. Il s'agissait de 3 garçons âgés de 9 mois, 10 mois et 11 ans, ayant présenté une encéphalite herpétique, chez les deux premiers, et une encéphalite rabique chez le troisième. Les séquelles ont été observées chez 37% des cas. Elles étaient à type de troubles de comportement et de mémoire (8.7% chacune), d'épilepsies lésionnelles (2.2%), de déficits moteurs (10.9%) et de troubles visuels (2.2%).

DISCUSSION:

Nos résultats étaient concordants avec les données de la littérature concernant l'incrimination du virus herpès simplex HSV1, du VZV, des entérovirus, du virus de la rubéole et du CMV comme étant les premiers virus responsables des encéphalites virales [1]. Dans 65% des études, le virus herpès simplex était, le plus fréquemment identifié, dans les encéphalites virales sporadiques [2-6]. L'encéphalite à CMV survient, presque exclusivement, chez les immunodéprimés. De nombreux cas d'encéphalites à CMV ont été documentées chez des patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques. [7,8] L'étiologie ou l'agent causal varie considérablement avec l'âge. En effet, dans la population pédiatrique âgée de 1 mois à 1 an, les virus les plus incriminés sont représentés par les entérovirus et l'HSV suivis du CMV et de l'EBV. Le Virus ourlien et celui de la rougeole étaient, auparavant, les principaux agents infectieux incriminés dans les encéphalites chez les enfants d'âge préscolaire et scolaire. Une flambée de complications neurologiques de la Rubéole a été vécue en Tunisie en l'année 2011 motivant l'intégration du vaccin bivalent contre la Rougeole et la Rubéole dans le calendrier vaccinal en l'année 2012. Par ailleurs, depuis la généralisation de la vaccination ROR, les virus respiratoires ont dominé dans le groupe d'âge de 1 à 4 ans, et le VZV dans le groupe d'âge de 5 à 7 ans. La proportion d'encéphalites, qui n'avaient aucune cause identifiée, était plus élevée dans le groupe d'âge <1 an (77%) [9,10].

Cette pathologie suit des schémas saisonniers. Les épidémies surviennent, plutôt, durant l'été et le printemps [9] conformément à ce qui a été démontré dans notre étude. En contrepartie, d'autres

auteurs ont rapporté l'absence de tendance saisonnière claire [11]. Différents signes cliniques peuvent contribuer, indirectement, au diagnostic étiologique tels qu'un antécédent d'oreillons au cours des encéphalites ourliennes [12, 13], un syndrome grip-pal ou une rhinopharyngite au cours des encéphalites à EBV et au virus influenzae [14,15]. Des pneumonies, survenant surtout sous forme endémique, ont été rapportées dans les antécédents récents des encéphalites à adénovirus [16].

Des prodromes oto-rhino-laryngologiques, digestifs et cutanés ayant précédé les signes neurologiques à type de troubles de la conscience et de comportements, ainsi que des crises convulsives, ont été rapportés [17-19]. Il n'existe pas de tableau clinique spécifique pour les encéphalites virales, toutefois, le tropisme de certains virus pour des zones spécifiques du système nerveux central fait suspecter, parfois d'emblée, le diagnostic. Le tropisme de l'herpès virus pour les lobes temporaux en représente un exemple [20,21]. Les troubles de conscience sont plus manifestes en cas d'atteinte de la substance grise. Ils ont été rapportés dans la plupart des séries publiées notamment, dans le cadre des encéphalites herpétiques. Vermesch et al ont rapporté que 97 % des patients, parmi une série de 325 malades, avaient présenté, à leurs hospitalisations, des troubles de la conscience [21, 22]. Les convulsions sont, également, fréquentes (90 à 100%) selon les séries [23, 24]. Dans l'encéphalite virale à EBV, une atteinte du cervelet et du tronc cérébral peut être constatée [25-28].

Les signes déficitaires sont la traduction d'une atteinte focalisée du système nerveux central, principalement, à type d'hémiplégies, de paralysie faciale et oculomotrice. L'aphasie survient dans 30% des cas [21, 22, 25, 29].

L'étude de liquide céphalorachidien est nécessaire devant toute suspicion d'encéphalite. Elle est normale dans seulement 3 à 5% des cas [25-27]. Une pléiocytose importante a été rapportée dans les encéphalites ourliennes. L'isolement du virus n'est pas de pratique courante. Au cours de l'encéphalite herpétique, la recherche du génome viral par PCR donne des résultats beaucoup plus précoces que les dosages sérologiques. En effet, la sécrétion d'anticorps en intrathécale est très retardée [30-33].

Concernant le volet thérapeutique, les médicaments anti épileptiques étaient surtout prescrits en cas de crises convulsives observées et non de façon systématique [31]. Il est recommandé, actuellement, d'avoir recours aux benzodiazépines de première intention. La phénytoïne, la fosfophénytoïne [30] et le valproate de sodium sont utilisés en deuxième intention. De même, il est recommandé de débiter l'Aciclovir le plus tôt possible, voir dans les 6 premières heures de l'admission [34].

L'apport de nouvelles thérapeutiques, a permis de diminuer le taux de mortalité à 20-30% par rapport aux taux antérieurs estimés à 70 à 80% en l'absence de traitement [24, 35] L'issue dépend de l'âge et de l'agent causal. Les séquelles sont variables selon la gravité. Les troubles de comportement et de mémoire, ainsi que l'épilepsie lésionnelle représentent les séquelles les plus décrites dans les publications [34-36].

CONCLUSION:

Les encéphalites virales aiguës sont des affections rares et graves. Leur diagnostic constitue un défi pour tout clinicien, du fait de l'absence de spécificités cliniques. L'identification de l'agent causal viral demeure, souvent, négative. Le pronostic dépend, étroitement, de l'agent causal et de la précocité de la prise en charge, ce qui justifie l'amélioration des moyens diagnostiques et de la couverture vaccinale.

RÉFÉRENCES:

- [1] Tan Le Van, Thai. LH, Phu NH, Nghia HDT, Chuong LV, Sinh DX et al. Viral aetiology of Central Nervous System Infections in Adults Admitted to a Tertiary Referral Hospital in Southern Vietnam over 12 Years. *PLoS Negl Trop Dis* 8(8):e3127.
- [2] Davison K L, Crowcroft NS, Ramsay ME, Brown DW, and Andrews NJ. Viral encephalitis in England 1989-1998: what did we miss? *Emerg Infect Dis* 2003;9 (2):234-40.
- [3] Khetsuriani N, Holman RC and Anderson LJ. Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States, 1988-1997. *Clin Infect Dis* 2002;35:175-82.
- [4] Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010. 2010;10:835-44.
- [5] Frantzidou F, Kamaria F, Dumaidi K, Skoura L, Antoniadis A, PapaA. Aseptic meningitis and encephalitis because of herpes viruses and enteroviruses in an immunocompetent adult population. *Eur J Neurol* 2008;15 (9):995-7.
- [6] American Academy of Pediatrics. Mumps. In: Pickering L ed. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003:439-43.
- [7] Seok J H, Ahn K, Park HJ. Diffusion MRI findings of cytomegalovirus-associated ventriculitis: a case report. *Br J Radiol* 2011; 84 (1005): e 179-e181.
- [8] Ljungman PL, Hakki M and Boeckh. Cytomegalovirus in Hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011; 25 (1):151-169.
- [9] Kamble.S and Raghvendra.B. A clinico-epidemiological profile of acute encephalitis syndrome in children of Bellary, Karnataka, India. *Inter J Community Med Public Health* 2016; 3(11):2997-3002.
- [10] Koskiniemi.M, Rautonen.J Lehtokoski-Lehtiniemi. E, and Vaheri.A. Epidemiology of Encephalitis in Children: A 20-Year Survey. *Annals of neurology*; 1991; 29:492-497.
- [11] CKIŽMAN MMJ. Etiology of acute encephalitis in childhood in Slovenia. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:903-8.
- [12] Kong Yong Y, Chong HT, Wong KT, Tin Tan Ch and Devi Ch. Aetiology of viral central nervous system infection a Malaysian study. *Neurology Asia* 2008; 1365-71.
- [13] Jacques DA, Bagetakou S, L'Huillier AG, Bartoli.A, Vargas MI, Fluss J and al. Herpes simplex encephalitis as a complication of neurosurgical procedures: report of 3 cases and review of the literature. *Virol J* 2016:13-83
- [14] Sarva H GJ, Remanan R, Rosenblum M, Omuro A. CMV encephalitis in BMT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(2):318-20.
- [15] Campbell GL MA, Lanciotti RS, Gubler DJ. West Nile virus. *Lancet Infect Dis* 2002;2:519-29.
- [16] Hachfi.W, Bellazreg.F, Bahri.O, Kaabia.N, Bahri.F, Letaief.A. Une deuxième épidémie de méningo-encéphalite à virus West Nile en Tunisie. *Medicine et maladies infectieuses*. 2010; 40:456-61.
- [17] Kulkarni MA, Lecocq AC, Artsob H. Drebot MA and Ogden NH. Epidemiology and aetiology of encephalitis in Canada, 1994-2008: a case for undiagnosed arboviral agents? *Epidemiol Infect* 2013 ; 141 (11):2243-55.
- [18] Thompson C, Kneen R, Riordan A, Kelly D, and Pollard AJ. Encephalitis in children. *Arch Dis Child* 2012; 97:150-61.
- [19] Arata-Bardet J. Etiologies et pronostic des encéphalites infectieuses pédiatriques : à propos de 31 cas au centre hospitalier universitaire de Grenoble. Thèse. HAL Id: dumas-01206869. 2015.
- [20] Whitley R.J. GJW. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *The Lancet* 2002; 359:507-14.

- [21] Vermersch P.C. Encéphalites d'origine virale. *Encycl Méd Chir* 1997;17050 A10.
- [22] Stahl JP. Encéphalite herpétique : diagnostic et traitement. *La Rev du Prat*. 2000;50:773-6
- [23] Johnson RT GDE, Hirsh R.L, et al. Measles encephalomyelitis. *Clinical and immunological studies*. *N Eng J Med*. 1984; 310:137-41.
- [24] Johnson RT. Acute encephalitis. *Clin Infect Dis* 1996; 23:219-24 quiz 225-6.
- [25] Panagariya.A. J, Garg A., Sureka.PK, Mathur.V. Herpes simplex encephalitis in North West India. *Neurol India*. 2001; 49:360-5.
- [26] Cotton M.F. RT, Robinson C.C, Pedneault. L, Alfeiri C, Simoes E. Acute aqueductal stenosis in a patient with Epstein-Barr virus infections mononucleosis. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13:224-7
- [27] Follet-Bouhamed NA, Troller S, Loiseau-Corvez M.N, Beryhie M, Oriot. D. Une cause d'encéphalite aiguë : la primo-infection à virus d'Epstein- Barr. *Archiv Pédiatr* 1999; 6:286-9.
- [28] Shian.W.J, Chi.C.S. Fatal Brain-stem encephalitis caused by Epstein-Barr virus. *Pediatric Radiology* 1994; 24 (8):596-597.
- [29] Buge A, Rancurel G. Le pronostic des encéphalites herpétiques : étude rétrospective de 19 cas. *Presse Méd* 1988;17:13-6.
- [30] Kennedy P. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:10-5
- [31] Oumar BD. Convulsion fébrile de l'enfant. Université Hassan faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca. 2006(22):1-83.
- [32] L.G. Encéphalites virales aiguës de l'enfant : étude de l'évaluation d'une population de 53 enfants atteints entre 1984 et 1994. Thèse ; 10 octobre 1995.
- [33] Bouguerra L. Encéphalites aiguës de l'enfant. *Arch Pédiatr*. 1996; 3:267-73.
- [34] Kneen R, Michael BD, Menson E, Mehta B, Easton A, Hemingway C and al. Management of suspected viral encephalitis in children. Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group National Guidelines. *J Infect* (2012) 64:449-77.
- [35] Vankatesan A and Geocadin RG. Diagnosis and management of acute encephalitis. *Neurol Clin Pract* 2014; 4 (3):206-215.
- [36] Sonnevile R and Wolff.M. L'encéphalomyélite aiguë disséminée et encéphalites post infectieuses graves. *Réanimation* 2007 ; 16 :452-462.

La réintroduction des protéines du lait de vache chez l'enfant présentant une allergie aux protéines du lait de vache IgE-médiée : Modalités et facteurs prédictifs d'échec

Cow milk protein reintroduction in children presenting IgE-mediated cow milk allergy : modalities and failure predictive factors

Siala.N ^(1,2), Lamouchi.M ^(1,2), Fetni.I ^(1,2), Khlayfia.Z ^(1,2), Ouarda.H ^(1,2), Selmi.I ^(1,2), Dridi.Y ^(1,2), Halioui.S, Azzabi.O ^(1,2), Maherzi.A ^(1,2)

⁽¹⁾ Hôpital Mongi Slim, Service de pédiatrie, 2046, La Marsa, Tunisie

⁽²⁾ Université de Tunis El Manar, Faculté de médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie

RÉSUMÉ

Introduction : Au cours de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV), l'acquisition de la tolérance se fait dans la majorité des cas dans un délai ne dépassant pas trois ans. La recherche de cette tolérance se fait par l'épreuve de réintroduction de lait de vache (LV) qui n'est pas dénuée de risques. Parfois, cette réintroduction est faite par les parents à domicile contre les recommandations des médecins. Le but de ce travail était d'étudier les modalités de réintroduction du LV dans notre population, de décrire ses résultats et de rechercher les facteurs prédictifs d'échec de la réintroduction.

Patients et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective menée au service de pédiatrie de l'hôpital Mongi Slim – La Marsa, incluant les patients suivis pour APLV IgE médiée et ayant fait la réintroduction du LV en milieu hospitalier ou à domicile sur une période de 11 ans (2005 – 2016).

Résultats : Nous avons colligé 61 patients ayant une APLV IgE-médiée. L'âge médian au diagnostic était de 4 mois. Au cours de l'évolution, 31 patients ont acquis une tolérance au lait cuit à un âge médian de 38 mois. Aucune introduction du lait cuit n'a été faite en milieu hospitalier. Une réintroduction en milieu hospitalier du LV cru a été faite chez 26 patients (43%) à un âge médian de 25 mois, avec 46% d'échec. Une réintroduction à domicile sans avis médical préalable a été faite chez 35 patients (57%) à un âge médian de 30 mois, avec 20% d'échec. La présence de signes digestifs ($p=0,029$), l'apparition d'un asthme allergique ($p=0,044$) et d'une allergie médicamenteuse ($p=0,033$), les écarts de régime ($p=0,04$) et la durée prolongée de prise d'une formule spécifique ($p=0,037$) étaient significativement associés à l'échec de la réintroduction du LV. De plus, les patients qui ont réussi la réintroduction avaient une taille de la papule du dernier Prick-test (PT) ($p=0,007$) et des taux des derniers IgE anti-LV ($p=0,012$), anti-qlactalbumine ($p=0,042$) et anti- β lactoglobuline ($p=0,026$) significativement plus bas par rapport aux patients dont la réintroduction s'est soldée par un échec. Dans l'étude multi-variée, l'augmentation de la taille de la papule du PT au cours du suivi ($p=0,014$) et un dernier taux des IgE anti-LV supérieur à 2 KU/l ($p=0,019$) ont été identifiés comme facteurs de risques liés de façon indépendante à l'échec de la réintroduction du LV.

Conclusion : L'épreuve de réintroduction est le seul moyen qui nous permet de confirmer l'acquisition de la tolérance en cas d'APLV. L'augmentation de la taille de la papule du PT au cours du suivi et un taux des IgE anti-LV qui reste élevé semblent prédire de l'échec de cette réintroduction. Cependant, des études multicentriques avec un effectif plus élevé seraient nécessaires pour élaborer des recommandations.

Auteur correspondant :

Siala Nadia

E-mail : sialanad@gmail.com

ABSTRACT

Background : The outcome of cow's milk allergy (CMA) usually progresses to acquisition of tolerance by three years of age, allowing a normal diet. This tolerance is tested by the oral challenge test (OCT) which is not without risk. The aim of this study was to describe the procedure of the reintroduction of cow's milk (CM) in our population, to analyze its results and to identify the risk factors of failure of the reintroduction.

Methods : We performed a retrospective study of 61 children followed in the paediatric department of Mongi Slim hospital for IgE-mediated CMA and who had a reintroduction of the CM during the period between 2005 and 2016.

Resulats : The diagnosis of CMA was made at the mean age of 4 months. On the follow-up, 31 patients developed tolerance to baked milk at a mean age of 38 months. The OCT was performed in hospital in 26 cases (43%) at a median age of 25 months, failed in 46%. Cow's milk was reintroduced at home in 35 cases (57%) at a median age of 30 months, failed in 20%. Digestive symptoms ($p=0.029$), allergic asthma ($p=0.044$), drug allergy ($p=0.033$), non-compliance to dietary avoidance ($p=0.04$) and taking specific formula for a long period ($p=0.037$) were significantly associated with failure of reintroduction of CM. A significant difference in the skin prick-test (SPT) weal size ($p=0.007$) and the last levels of cow's milk IgE ($p=0.012$), α lactalbumin IgE ($p=0.042$) and β lactoglobulin IgE ($p=0.026$) was found in patients who had successfully reintroduced the CM and those whose reintroduction had failed. Increased SPT weal size during the follow-up ($p=0.014$) and a last cow's milk IgE level over than 2 KU/l ($p=0.019$) were identified in the multivariate analysis as a major risk factor independently associated to failure of reintroduction of CM.

Conclusion : The OCT is the only tool to confirm the acquisition of tolerance to cow's milk in case of CMA. The appropriateness and timing of reintroduction should be assessed based on the results of SPT and specific IgE antibodies. Increased SPT weal size during the follow-up and elevated level of cow's milk sIgE may predict the failure of reintroduction.

Mots clés : allergie, lait de vache, enfant, test de provocation, facteurs risque

Key words : Allergy, cow's milk, child, food challenge test, risk factors

INTRODUCTION :

L'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) est une pathologie fréquente en pédiatrie, avec une incidence estimée entre 2 et 3% (1). Son évolution est souvent favorable avec une acquisition de la tolérance dans la majorité des cas avant l'âge 3 ans (2). Le traitement est le régime d'éviction des protéines du lait de vache (PLV) dont la durée ne peut être déterminée à l'avance. L'épreuve de réintroduction du lait de vache (LV) est le seul moyen qui nous permet de confirmer l'acquisition de tolérance et la guérison de l'APLV. Elle consiste à administrer des doses croissantes de LV sous surveillance médicale. Dans la forme IgE-médiée, la réintroduction n'est pas toujours couronnée de succès. Certains auteurs se sont intéressés aux facteurs prédictifs d'échec de cette épreuve. Dans notre pays, la réintroduction du LV à domicile sans avis médical préalable est une attitude assez fréquente avec parfois survenue d'accidents graves.

Les objectifs de notre étude étaient de décrire les modalités de réintroduction des PLV dans notre population, d'évaluer ses résultats et d'analyser les observations d'échec de cette réintroduction pour rechercher d'éventuels facteurs prédictifs d'échec.

PATIENTS ET MÉTHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et unicentrique menée sur les dossiers des patients pris en charge au service de pédiatrie du CHU Mongi Slim - La Marsa pour APLV IgE-médiée sur une période de 11 ans (Mars 2005 - Mai 2016).

Nous avons inclus dans notre étude les patients présentant une APLV IgE-médiée, régulièrement suivis, et ayant eu après un régime d'éviction une réintroduction des PLV en milieu hospitalier ou de façon volontaire à domicile. Les réintroductions accidentelles des PLV ont été considérées comme des écarts de régime. Nous avons considéré qu'il s'agissait d'une allergie certaine aux PLV lorsqu'elle répondait aux recommandations du « *Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy* » (DRACMA) (3). Nous n'avons pas inclus les patients ayant une APLV non IgE-médiée et les enfants ayant une APLV IgE-médiée mais n'ayant pas eu de réintroduction ni en milieu hospitalier, ni à domicile. Nous avons exclu les patients dont le dossier médical n'était pas exploitable à cause des informations manquantes indispensables à notre étude ainsi que les perdus de vue. Nous avons consulté les dossiers des malades inclus et nous avons recueilli de manière rétrospective les éléments épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs. Nous avons détaillé les modalités de réintroduction du lait cuit et celles de la réintroduction du LV cru en milieu hospitalier et à domicile. Nous avons considéré les explorations allergologiques (PT et RAST-PLV) comme étant initiales lorsqu'elles ont été faites avant ou dans les six mois suivant le début du régime d'éviction des PLV. Lors de la description de l'évolution, nous avons rapporté les résultats des premières et des dernières explorations.

Pour l'épreuve de réintroduction en milieu hospitalier, nous avons adopté le protocole de Christophe Dupont, pédiatre et chef de l'unité de gastro-entérologie et d'allergologie pédiatrique à l'hôpital Saint Vincent de Paul à Paris, édité en Août 2000 (non publié). Un consentement écrit et éclairé était signé par le tuteur légal après avoir expliqué les différentes étapes de l'épreuve, les éventuels résultats et complications auxquelles le patient est exposé. L'épreuve de réintroduction était réalisée à l'hôpital, sous surveillance stricte, à proximité d'un chariot d'urgence. L'équipe de réanimation était préavertie, le patient étant à jeun et ayant arrêté tout traitement antihistaminique 7 jours avant l'épreuve.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS version 21. Nous avons réalisé une étude descriptive de la population. Pour déterminer les différents facteurs prédictifs d'échec de la réintroduction, nous avons comparé deux groupes :

-Groupe 1 (G1) : Echec de la réintroduction du LV

-Groupe 2 (G2) : Succès de la réintroduction du LV

Nous avons procédé à une étude uni-variée suivie d'une étude multi-variée en régression logistique pas à pas descendante.

RÉSULTATS :

Nous avons colligé 92 patients ayant une APLV et suivis dans notre service durant une période allant de Mars 2005 à Mai 2016. Soixante et onze patients (77%) présentaient une forme IgE-médiée. Dans le groupe des patients ayant une APLV IgE-médiée (n=71), 61 ont eu au moins une réintroduction de PLV soit en milieu hospitalier, soit à domicile et ont été inclus.

Le diagnostic d'APLV a été posé dans 28 cas en ville ou dans une autre structure sanitaire avant que le patient ne soit adressé à notre service pour complètement de prise en charge. L'âge médian à la première consultation était de 12 mois (5-24) avec des extrêmes entre 10 jours et 62 mois.

Nous avons colligé 39 garçons et 22 filles, soit un sex-ratio de 1,77.

Des antécédents familiaux d'atopie ont été rapportés dans 29 cas (47%). Trois patients avaient des antécédents d'APLV dans la fratrie.

L'âge médian d'introduction du LV était de 2 mois (0,9-4) avec des extrêmes entre 1 jour et 8 mois. Dans 7 cas (11%), l'introduction des PLV était faite le premier jour de vie, et dans 17 cas (28%) en période néonatale. L'âge médian au début des symptômes était de 3 mois (1,3-5) avec des extrêmes entre 10 jours et 8 mois, soit un mois après l'introduction du LV. Douze patients présentaient des symptômes dès la période néonatale, soit 20% de la population étudiée. Le délai entre l'ingestion du LV et l'installation des symptômes était variable. La réaction était instantanée dans 23 cas (37%). Le diagnostic d'APLV a été posé à un âge médian de 4 mois (2-6) avec des extrêmes entre 15 jours et 18 mois.

Les manifestations étaient dominées par les signes

digestifs rapportés dans 70% des cas, suivis par les signes cutanés dans 62% des cas et les signes respiratoires dans 7% des cas qui n'ont jamais été isolés. Aucun patient n'a présenté un choc anaphylactique comme signe révélateur de l'APLV. Le tableau était jugé sévère dans 20 cas (33%). Le diagnostic d'APLV a été posé en moyenne après 2 réactions d'hy-persensibilité.

Parmi l'ensemble des patients inclus dans l'étude, 59 avaient un PT (97%). Mais seulement 27 patients avaient un PT initial. Le test était positif dans 19 cas (70%). Le diamètre médian de la papule du PT était de 7mm (0-10) avec des extrêmes entre 0 et 25 mm. Le dosage des RAST-PLV a été réalisé chez 58 patients (95%). Mais seulement 29 patients avaient des RAST initiaux faits à un âge médian de 6 mois. Les IgE spécifiques étaient positifs dans 24 cas (83%) et ils étaient significativement élevés dans 12 cas (41%). Une trousse d'urgence a été prescrite dans tous les cas comportant de l'adrénaline, un bronchodilatateur, des corticoïdes et des antihistaminiques. La prescription s'est accompagnée d'une information et d'une éducation des parents du patient allergique. Concernant la prise en charge diététique, l'AM exclusif était maintenu dans 26% des cas, 19 patients (31%) étaient sous AM qui a été relayé secondairement par une formule spécifique, 18 patients (30%) étaient sous allaitement mixte après le diagnostic d'APLV et 8 patients (13%) étaient mis d'emblée sous une formule spécifique puisqu'ils n'ont jamais été allaités au sein. Le lait à base des hydrolysats de PLV (HPLV) était le lait spécifique le plus utilisé (44%). Trois patients ont présenté une allergie aux HPLV. Un écart de régime au cours du suivi était constaté dans 79% des cas. 59% des patients ont fait plus que 3 écarts de régime. La symptomatologie était dominée par les signes cutanés retrouvés dans 70% des cas. Trois patients ont présenté un choc anaphylactique lors d'un écart de régime.

Au cours de l'évolution, 41% des patients ont développé une autre atopie. L'asthme allergique était la manifestation la plus fréquente touchant 34% des patients. Cinq patients ont développé une dermatite atopique, 4 patients une allergie à l'œuf, 2 patients une allergie à l'amoxicilline et un patient une rhinite allergique.

Vingt sept patients (42%) avaient au moins un contrôle du PT durant le suivi. Le nombre médian de PT de contrôle était de 2 par patient avec des extrêmes allant de 1 à 7. Au cours du suivi, le PT est devenu négatif dans 10 cas. Il persistait positif dans 17 cas avec augmentation du diamètre de la papule dans 7 cas. La taille médiane de la papule du dernier PT était de 6 mm avec des extrêmes allant de 0 à 16 mm, soit une baisse de 1 mm par rapport à la taille de la papule du PT initial.

Trente deux (52%) avaient au moins un contrôle des RAST-PLV au cours de leur suivi. Le nombre médian de contrôle était de 2 par patient avec des extrêmes allant de 1 à 7. Le tableau I illustre l'évolution du taux des RAST au cours du suivi (Tableau I).

Tableau I : Evolution du taux des RAST au cours du suivi

	RAST initiaux	Derniers RAST
F2 (KU/I)	1,12	0,51
F76 (KU/I)	0,51	0,30
F77 (KU/I)	0,29	0,24
F78 (KU/I)	0,52	0,72

F2 : IgE anti-lait de vache F76 : IgE anti- α -lactalbumine
F77 : IgE anti- β -lactoglobuline F78 : Dosage IgE anti-caséine

Au cours de l'évolution, 31 patients ont acquis une tolérance au lait cuit à un âge médian de 38 mois (18-48) avec des extrêmes allant de 11 à 74 mois. Aucune introduction du lait cuit n'a été réalisée en milieu hospitalier, mais à domicile sans avis médical préalable. Les produits les plus utilisés étaient les biscuits (N=13). Nous avons recommandé pour tous ces patients de maintenir la consommation de la même quantité tolérée du lait cuit. Après avoir toléré le lait cuit, la réintroduction du lait cru a été menée pour ces patients après un délai médian de 6 mois (4-10) avec des extrêmes entre 2 et 38 mois.

Une épreuve de réintroduction en milieu hospitalier a été pratiquée dans 26 cas (43%), à un âge médian de 25 mois (13-50) avec des extrêmes allant de 12 à 91 mois. Cette épreuve a été pratiquée après un régime d'éviction de durée médiane de 22 mois (11-41) avec des extrêmes allant de 9 à 87 mois.

Un seul patient parmi les 26 n'a pas fait de PT au cours de son suivi. Onze patients avaient un seul PT sans contrôle au cours de leur suivi ; neuf parmi eux avaient un PT négatif et deux avaient un PT faiblement positif avec un diamètre de la papule de 6 mm. Quatorze patients parmi les 26 (54%) avaient un PT de contrôle avant l'épreuve pratiqué à un délai médian de 3 mois avant l'épreuve. Six patients ont négativé leur PT au cours de leur suivi, 4 patients avaient un PT positif avec augmentation du diamètre de la papule par rapport au premier PT. Cette augmentation était non significative dans deux cas (augmentation de 1 et de 2 mm). Elle était significative dans un cas de 6 à 12 mm, mais elle contrastait avec une diminution significative du taux des IgE spécifiques. Trois patients parmi ces quatre consommaient le lait cuit au moment du dernier PT. Un patient avait un PT positif mais stable à 13 mm. Trois patients ont gardé un test positif mais avec diminution du diamètre de la papule par rapport au premier PT de 2, 3 et 4 mm. Douze patients avaient un seul dosage des RAST-PLV sans contrôle au cours de leur suivi ; 10 parmi eux avaient un premier dosage négatif, et les deux autres patients avaient un dosage faiblement positif (anti-LV à 0,10 et 0,34 KU/I). Quatorze patients parmi les 26 (54%) ont fait un dosage des RAST-PLV avant l'épreuve. Ce dosage de contrôle a été fait à un délai médian de 4 mois. Six patients par-

mi les 14 ont négativé leur RAST-PLV au cours de leur suivi. Cinq patients ont diminué leurs RAST-PLV d'une moyenne de 4,94 KU/I. Un patient a gardé un taux des IgE anti-LV faiblement positif à 0,27 KU/I. Trois patients ont augmenté leurs RAST-PLV d'une moyenne de 6,2 KU/I, mais qui consommaient le lait cuit au moment du dernier dosage.

L'épreuve de réintroduction à l'hôpital était menée avec succès dans 14 cas (54%), avec poursuite sans incident de la réintroduction de LV à domicile. Un échec de l'épreuve était déclaré dans 12 cas (46%). La quantité réactogène médiane était de 30 ml avec des extrêmes allant de 1.1 à 90 ml. Quatre patients étaient remis sous régime d'éviction de PLV strict parce que la dose de lait réactogène était inférieure à 20 ml. Pour les 8 autres patients, ils étaient permis de consommer la dose maximale tolérée avant de refaire l'épreuve de réintroduction.

Une deuxième tentative de réintroduction du LV a été réalisée dans 7 cas dont 5 en milieu hospitalier après un délai de 6 mois dans 4 cas et de 20 mois dans 1 cas. L'épreuve s'est déroulée avec succès dans les 5 cas. Deux patients ont refait la réintroduction à domicile après 10 et 18 mois, sans informer le médecin traitant, avec succès dans les 2 cas. Les 5 autres patients chez qui l'épreuve de réintroduction a échoué étaient encore sous régime d'éviction.

Une réintroduction du LV à domicile était menée dans 35 cas (57%) des cas étudiés, malgré les explications faites aux parents. La mère était responsable de cette réintroduction à domicile dans 18 cas (51%). L'âge médian de la réintroduction volontaire du LV à domicile était de 30 mois avec des extrêmes allant de 9 à 78 mois. Cette réintroduction était menée après un régime d'éviction de durée médiane de 24 mois avec des extrêmes entre 7 et 72 mois.

La réintroduction du LV à domicile était réalisée chez un seul patient qui n'a jamais eu de PT au cours de son suivi. Vingt-et-un patients (60%) avaient un seul PT sans contrôle au cours de leur suivi ; il était négatif dans sept cas et positif dans les 14 autres cas. Treize patients parmi les 35 (37%) avaient au moins un PT de contrôle au cours de leur suivi. Quatre patients parmi les 13 ont négativé leur PT au cours de leur suivi. Trois patients avaient un PT positif avec augmentation du diamètre de la papule par rapport au premier PT. Cette augmentation était associée à la consommation du lait cuit dans les trois cas. Un patient avait un PT positif mais stable à 12 mm. Cinq patients ont gardé un PT positif mais avec diminution du diamètre de la papule par rapport au premier PT.

Trois patients parmi les 35 qui ont fait la réintroduction à domicile n'ont jamais eu de dosage de RAST-PLV au cours de leur suivi. Quatorze patients avaient un seul dosage des RAST-PLV sans contrôle au cours de leur suivi ; deux parmi eux avaient un dosage initial négatif, et les 12 autres patients avaient un dosage positif dont 3 faiblement positif (IgE anti-LV à 0.29, 0.35 et 0.49 KU/I). Dix-huit patients parmi les 35

(51%) avaient au moins un dosage de contrôle de RAST-PLV au cours de leur suivi. Cinq patients parmi les 18 ont négativé leur RAST-PLV au cours de leur suivi. Neuf patients ont diminué leurs RAST-PLV. Cette diminution était significative dans 5 cas. Quatre patients ont augmenté leurs RAST-PLV, trois parmi eux consommaient le lait cuit au moment du dernier dosage.

La réintroduction s'est déroulée avec succès dans 28 cas (80%). Un échec de cette réintroduction à domicile a été observé dans 7 cas (20%).

Une deuxième tentative de réintroduction du LV à domicile a été réalisée dans 2 cas après un délai de 6 et 8 mois, avec succès dans les 2 cas. Un patient a eu 2 tentatives de réintroduction du LV à domicile qui se sont soldées par un échec. Un patient a eu 3 tentatives de réintroduction du LV à domicile avec échec à 3 reprises. Les 3 autres patients n'ont pas encore refait la réintroduction.

Cinquante-et-un patients sont déclarés guéris de l'APLV (84%) à un âge médian de 27 mois avec des extrêmes allant de 9 à 91 mois. La guérison a été attestée suite à une épreuve de réintroduction faite à l'hôpital chez 19 enfants, et suite à une réintroduction à domicile chez 32 enfants.

Facteurs prédictifs d'échec de la réintroduction

-Groupe 1 (G1) : Echec de la réintroduction du LV (N=19)

-Groupe 2 (G2) : Succès de la réintroduction du LV (N=42)

La présence de signes digestifs ($p=0,029$), l'apparition d'un asthme allergique ($p=0,044$) et d'une allergie médicamenteuse au cours du suivi ($p=0,033$), les écarts de régime ($p=0,04$) et la durée prolongée de prise d'une formule spécifique ($p=0,037$) étaient significativement associés à l'échec de la réintroduction du LV. L'influence des différents facteurs épidémiologiques, cliniques, évolutifs ainsi que l'influence des facteurs liés à la prise en charge diététique sont résumés dans le tableau II.

Tableau II : Influence des facteurs épidémiologiques, cliniques, évolutifs et des facteurs liés à la prise en charge diététique sur les résultats de la réintroduction du lait de vache

	Groupe 1 (n=19)	Groupe 2 (n=42)	p
Facteurs épidémiologiques			
Sexratio	1.7	1.8	0,92
Atopie familiale	9 patients	20 patients	0,98
Age à l'introduction du LV	2 mois	2 mois	0,91
Age au début des symptômes	3 mois	3 mois	0,61
Age au diagnostic	4 mois	4 mois	0,48
Début néonatal	3 patients	9 patients	0,60
Facteurs cliniques			
Signes digestifs	17 patients	26 patients	0,029
Signes cutanés	11 patients	27 patients	0,63
Signes respiratoires	1 patient	3 patients	0,78
Tableau sévère	8 patients	12 patients	0,29

Facteurs liés à la prise en charge diététique			
Durée médiane de l'allaitement maternel	19 mois	12 mois	0,35
Patients mis sous formule spécifique	15	30	0,53
Patients mis sous HPLV	9	18	0,74
Patients mis sous hydrolysats de protéines de riz	6	11	0,66
Patients mis sous PPS	2	2	0,40
Durée médiane de prise de formule spécifique	24 mois	16 mois	0,037
Age médian de la diversification alimentaire	6 mois	6 mois	0,39
Facteurs évolutifs			
Asthme allergique	10	11	0,044
Allergie médicamenteuse	2	0	0,033
Autre allergie alimentaire	1	3	0,78
Dermatite atopique	0	5	0,11
Rhinite allergique	0	1	0,49
Allergie aux HPLV	2	1	0,17
Patients ayant fait des écarts de régime	18	30	0,04
Nombre médian des écarts de régime	4,5	2,5	0,028
Tolérance du lait cuit	8	23	0,36

Groupe 2 : Succès de la réintroduction du lait de vache
LV : Hydrolysats de protéines de lait de vache

Groupe 1 : Echec de la réintroduction du lait de vache
PPS : Préparation à base de protéines de soja

La taille médiane de la papule du PT initial dans le G1 était de 7 mm, et dans le G2 était de 6,5 mm (0-9,25). La différence de la taille de la papule du PT initial entre les deux groupes n'était pas significative ($p= 0,86$). Les résultats du PT initial n'avaient pas d'influence sur les résultats de la réintroduction. La taille médiane de la papule du dernier PT effectué avant la réintroduction dans le G1 était de 12 mm (6-14), et dans le G2 était de 3,5 mm (0-8). Nous avons trouvé que la taille de la papule du dernier PT du G2 était significativement plus petit que celui du G1 ($p= 0,007$). Plus la taille de la papule du dernier PT était grande, plus le risque d'échec de la réintroduction n'était important. L'étude de l'évolution de la taille de la papule du PT au cours du suivi a révélé que dans le G1, il y avait une augmentation de la taille médiane de la papule de 7 à 12 mm, mais cette différence n'était pas significative ($p= 0,42$), et que dans le G2, la taille médiane de la papule du dernier PT était significativement inférieur à la taille médiane de la papule du PT initial (3,5 mm vs 6.5 mm) ($p= 0,031$). Ainsi, plus la baisse de la taille de la papule était importante, moindre était le risque d'échec de la réintroduction (figure 1)

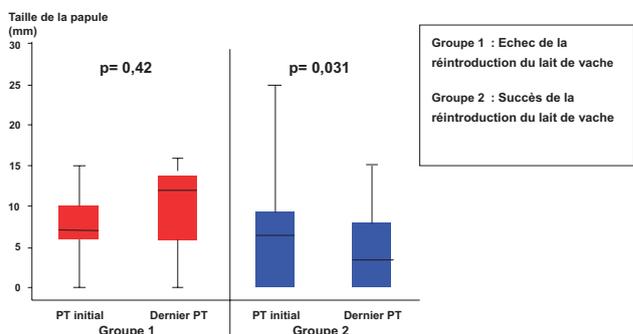


Figure 1 : Evolution de la taille de la papule du Prick-test (PT)

La négativation du PT au cours du suivi était plus fréquente dans le G2 par rapport au G1 (2 cas dans G1 vs 8 cas dans G2). Mais cette différence n'était pas significative ($p= 0,098$). L'augmentation de la taille de

la papule du PT au cours du suivi (5 cas dans G1 vs 2 cas dans G2) était un facteur de risque d'échec de l'épreuve de réintroduction ($p= 0,024$).

Concernant le dosage des RAST-PLV, nous avons trouvé que le taux initial des IgE anti-LV (F2) était significativement plus bas chez les patients du G2 par rapport au G1. Concernant les derniers RAST faits avant la réintroduction, nous avons trouvé une différence significative du taux des IgE anti-LV (F2), anti- α lactalbumine (F76) et anti- β lactoglobuline (F77) qui étaient plus bas dans le groupe des patients qui ont réussi la réintroduction (Tableau 2). Concernant l'évolution du taux des RAST au cours du suivi, nous avons trouvé une différence significative entre le taux initial et le dernier taux des IgE anti-LV dans le groupe 2 ($p= 0,021$).

A l'étude multi-variée, deux facteurs de risques liés de façon indépendante à l'échec de la réintroduction ont été identifiés : l'augmentation de la taille de la papule de PT au cours du suivi ($p= 0,014$) et un taux des IgE anti-LV supérieur à 2 KU/l ($p= 0,019$).

DISCUSSION :

Notre étude a permis d'étudier les modalités et les résultats de l'introduction du LV chez les enfants ayant une APLV IgE-médiée. La réintroduction à domicile, bien que dangereuse, n'était pas négligeable dans cette série, même si les parents avaient été avertis. Plusieurs facteurs étaient associés à un risque plus important d'échec de la réintroduction du LV, dont les plus importants étaient la taille de la papule de PT réalisée avant la réintroduction et le dernier taux des IgE anti-LV.

La tolérance du lait cuit est un marqueur de transition vers l'acquisition de tolérance au lait cru (4). Le chauffage est une alternative pour rendre le LV moins allergisant en diminuant la réactivité des épitopes conformationnels thermolabiles de l' α lactalbumine et de la β lactoglobuline. Les recommandations initiales anglaises sur la réalisation de l'immunothérapie au lait cuit en pratique courante (5), en dehors de protocoles, ont été récemment reprises par Leonard et al qui ont détaillé l'introduction progressive du lait cuit (6). Ils ont montré que l'introduction de lait cuit au régime alimentaire des enfants allergiques aux PLV est souvent bien tolérée et semble accélérer le développement de la tolérance au lait cru par rapport à ceux qui l'évitent. Une revue systématique de la littérature en 2017 a conclu que la tolérance du lait cuit accélère l'acquisition de la tolérance au lait cru, augmente la probabilité de résolution de l'APLV et la probabilité de réussir l'épreuve de réintroduction (7). Il n'est pas possible à ce jour de fixer un seuil du diamètre de la papule de PT ou un taux seuil des IgE spécifiques qui permettent de prédire la réactivité au lait cuit. Néanmoins, dans une revue récente, Leonard et al suggèrent qu'il peut être intéressant d'étudier la réactivité à des produits contenant du lait cuit par TPO chez les patients dont le taux des IgE anti-LV est inférieur à 10 KU/l ou dont le taux des IgE anti-caséine est inférieur à 5 KU/l. Quand le

patient présente des IgE au-dessus de ces taux, les chances de succès du TPO au lait cuit sont faibles (6). Dans notre étude, aucune introduction du lait cuit n'a été faite en milieu hospitalier. Elle a été faite à domicile dans tous les cas. Nous avons noté que l'acquisition de tolérance au lait cuit, bien qu'elle soit plus fréquente chez les patients qui ont réussi la réintroduction par rapport aux patients qui ont échoué à celle-ci, n'était pas corrélée de façon significative aux résultats de la réintroduction. Ceci serait dû à la taille réduite de l'échantillon.

L'épreuve de réintroduction est le seul moyen qui nous permet de confirmer l'acquisition de la tolérance aux PLV. Elle consiste dans un premier temps à tester l'absence de réaction immédiate par un TPO, de préférence en milieu hospitalier, puis de poursuivre à domicile la réintroduction progressive du lait et de ses dérivés. Bien que l'acquisition de la tolérance au LV soit obtenue dans la majorité des cas dans un délai de trois ans, il n'y a pas de recommandations qui déterminent le moment optimal pour faire l'épreuve de réintroduction (8). L'âge, la sévérité du tableau clinique, les résultats des explorations allergologiques et la durée du régime d'éviction des PLV sont les principaux facteurs qui permettent au clinicien de décider du moment de la réintroduction. Dans tous les cas, elle ne doit pas être faite en cas d'un PT fortement positif, un taux des IgE spécifiques élevé ou en cas d'une réaction dans les 6 mois précédant l'épreuve.

Dans la littérature, l'âge proposé par certains est de 12 mois (9), tandis que pour d'autres la réintroduction est réalisée entre 9 et 12 mois, au moins 6 mois après le début du régime d'exclusion (10). Certains praticiens retardent cette épreuve à l'âge de 18 mois, puisque statistiquement, il faut 12 à 18 mois pour obtenir une guérison naturelle d'une APLV IgE-médiée. L'âge médian de la réintroduction du LV dans notre étude (25 mois) était plus tardif par rapport à la littérature (12 mois en France (11)). Ce retard de la réalisation de l'épreuve de réintroduction pourrait être expliqué par le retard diagnostique, la sévérité du tableau clinique, le nombre important des écarts de régime et de réactions allergiques développées au cours de l'évolution.

Avant de faire l'épreuve de réintroduction, les explorations allergologiques peuvent prédire du succès et de l'acquisition de tolérance ou de l'échec de l'épreuve, et éviter ainsi les risques d'échec (9, 12, 13). Il n'y a pas de recommandations pour la pratique de ces explorations avant la réintroduction.

Dans notre étude, le PT n'a été contrôlé que chez 43% des patients. En France, les PT ont été contrôlés de façon régulière dans 56% des cas, parfois dans 25% des cas et jamais dans 19% des cas (11). La corrélation entre la taille de la papule et le statut de tolérance a été étudiée par certains praticiens. À cet égard, certaines équipes ont établi des limites selon l'âge du patient au-dessus desquelles la tolérance serait non acquise, telles que 6 mm chez les nourrissons de moins de 2 ans et 8 mm chez les en-

fants âgés de plus de 2 ans, avec une spécificité à 100% mais une sensibilité faible (11). Ils ont montré aussi que des réactions positives pourraient se produire avec un test négatif (14). En cas de persistance de PT positif, certaines équipes maintiennent quand même l'épreuve de réintroduction (32% des services de pédiatrie en France) (11), alors que la plupart la retardent de 6 mois. Dans notre étude, l'épreuve de réintroduction a été réalisée à l'hôpital chez neuf patients qui ont gardé un PT positif au cours de leur suivi, mais la positivité de ce test était expliquée par la consommation du lait cuit dans trois cas, et on avait une diminution de la taille de la papule du PT dans trois autres cas sans qu'il soit négatif. Dans ces cas, la positivité du PT contrastait avec une diminution significative du taux des IgE spécifiques.

Le contrôle des RAST-PLV avant l'épreuve de réintroduction est recommandé, mais non obligatoire. En France, deux tiers des services seulement font le contrôle systématiquement avant de réintroduire le lait (11). Dans notre étude, les RAST-PLV n'ont été contrôlés que chez 52% des patients. Le dosage des RAST donne plus d'indications quant au moment approprié de faire l'épreuve afin d'éviter un échec (15, 16), et il pourrait être un marqueur prédictif d'acquisition de la tolérance avec des valeurs seuil entre 2 et 5 KU/l (9, 12, 13). Différentes valeurs du taux des IgE spécifiques prédictives de l'acquisition d'une tolérance aux PLV ou de la persistance de l'allergie ont été proposées. Par exemple, Hsieh KY et al ont démontré dans leur étude qu'un taux des IgE spécifiques supérieur ou égal à 2,5 KU/l est prédictif d'échec de l'épreuve de réintroduction et de la persistance de l'APLV avec une VPP à 90% (17). En cas d'élévation des IgE spécifiques, et selon une étude multicentrique menée en France en 2013, 37% des services évitent la réalisation de l'épreuve de réintroduction du LV et la retardent de quelques mois, tandis que 29% la maintiennent et 34% réintroduisent en fonction du taux des IgE (dont 6% en fonction de la cinétique) (11). Dans notre série, l'épreuve de réintroduction à l'hôpital a été réalisée malgré l'augmentation du taux des IgE spécifiques dans trois cas. Cette augmentation était expliquée par la consommation du lait cuit au moment du dosage. Un seul patient chez qui nous avons noté une augmentation du taux des IgE-spécifiques a échoué à l'épreuve de réintroduction bien que cette augmentation n'était pas significative (de 0,35 à 0,46 KU/l).

Il existe peu de données dans la littérature sur les modalités de réintroduction du LV. Elles ne sont pas standardisées, avec de grandes variabilités entre les différents centres (9). La réintroduction se fait de préférence avec le lait qui sera utilisé ensuite à domicile. La quantité de lait administrée à la première prise est très variable selon les centres, allant d'une goutte à 10 ml. L'intervalle de temps entre les prises est également très variable allant de 0,5 à 240 min, alors que les recommandations sont de 20 à 30 minutes maximum (3, 18). Au cours de l'épreuve de réintroduction, l'administration de lait se fait de façon progressive en

commençant par une très petite quantité pour éviter les réactions sévères (19). Dans notre service, on commence par le test de provocation labiale. L'intervalle entre les prises est de 20 minutes. La quantité totale de lait administrée avant le retour à domicile est de 200 ml. (9, 10). Dans notre étude, seulement 43% des épreuves de réintroduction du LV ont été réalisées à versus 91% en France. En cas d'échec de l'épreuve de réintroduction, certaines équipes recommandent de commencer à domicile l'administration de LV, dans un délai qui ne dépasse pas deux jours, à 1/10ème de la dose réactogène, et augmenter la dose de 1 à 2 ml par mois pendant 6 à 8 mois, avant de refaire l'épreuve 6 à 8 mois après (20). Pour d'autres équipes, il faut maintenir la dose maximale tolérée à domicile avant de refaire l'épreuve après 6 mois (21). Chez nos patients, en cas d'échec de l'épreuve de réintroduction, si la dose réactogène est inférieure à 20 ml, le patient est remis sous régime d'exclusion des PLV. Si la dose réactogène est supérieure à 20 ml, le patient est permis de consommer à domicile la dose maximale tolérée avant de refaire l'épreuve de réintroduction. Ceci a été réalisé chez huit patients.

Bien qu'elle soit formellement contre-indiquée en cas d'APLV IgE-médiée, la réintroduction à domicile a été pratiquée chez 57% de nos patients. Ce pourcentage est important, même si les parents étaient avertis des risques encourus. La réintroduction du LV à domicile s'est soldée par un échec dans sept cas, et même refaite chez quatre patients. La tentative de réintroduire le LV à domicile sans avis médical pourrait être expliqué par :

-Le déni de la maladie : Certains patients présentant une APLV IgE-médiée souffrent de ne pas être reconnus par leurs parents comme allergiques. Ces derniers continuent de leur donner le LV même s'ils savent que le pronostic vital de leur enfant pourrait être mis en jeu.

-Les mauvaises conditions socio-économiques et l'absence de couverture sociale pouvant prendre en charge les frais du régime d'éviction des PLV qui est assez coûteux (22). Certains parents cherchent continuellement à voir si leur enfant a acquis ou non la tolérance au LV pour pouvoir réduire leurs dépenses.

Facteurs prédictifs d'échec de l'épreuve de réintroduction

Le sexe n'est pas un facteur de risque d'échec de l'épreuve de réintroduction dans notre étude. Mais ce facteur n'a pas été étudié dans la littérature. De même pour l'âge à l'introduction du LV, l'âge au début des symptômes et le début néonatal de la pathologie.

L'atopie familiale dans notre étude, tout comme la majorité de ce qui a été rapporté dans la littérature (23), n'est pas un facteur de risque d'échec de la réintroduction. Concernant l'atopie personnelle, l'asthme allergique représentait dans notre étude un facteur prédictif d'échec de la réintroduction. Des résultats similaires ont été rapportés par Wood (23) et Skripak

(13). L'allergie médicamenteuse représentait également un facteur d'échec de la réintroduction des PLV. Mais ce facteur n'a pas été étudié dans la littérature. La présence d'une dermatite atopique n'avait pas d'influence sur les résultats de la réintroduction. Dans l'étude cohorte de Wood RA et al, les patients qui n'avaient pas une dermatite atopique ou qui présentaient une dermatite atopique légère avaient un taux de réussite de la réintroduction significativement supérieur à ceux qui avaient une dermatite atopique modérée ou sévère ($p < 0,001$) (23). Dans notre étude, le fait d'avoir une allergie alimentaire autre que l'APLV ne représentait pas un facteur de risque d'échec de l'épreuve de réintroduction. Mais ce sujet est à controverses (13, 23).

Nous avons constaté que la présence de signes digestifs est associée à un risque significatif d'échec de la réintroduction contrairement aux signes cutanés et respiratoires. Dans la littérature, ce sujet est à controverse (24). Selon certains auteurs, un tableau clinique sévère avec choc anaphylactique, œdème de Quincke ou dyspnée grave est un facteur de risque d'échec de l'épreuve de réintroduction, et retardent par conséquent la pratique de cette épreuve (24). Dans notre étude, ce facteur n'avait pas d'influence. Nous avons constaté que la fréquence des écarts de régime s'associe à un risque d'échec de la réintroduction du LV. Mais, ce facteur n'a pas été étudié dans la littérature.

Ni l'allaitement maternel, ni la mise des patients sous formule spécifique, quelque soit son type, ni l'âge de diversification alimentaire n'avaient d'influence sur les résultats de la réintroduction. Des résultats similaires étaient rapportés par Kaczmariski (25). Cependant, nous avons noté que plus la durée de la prise de lait spécifique est prolongée, plus le risque d'échec de la réintroduction est majoré. Nous avons conclu que l'éviction prolongée des PLV du régime retarde l'acquisition de la tolérance.

Dans notre étude, les résultats du PT initial n'avait pas d'influence sur les résultats de la réintroduction. Par contre, nous avons trouvé une différence significative de la taille de la papule du PT mesuré avant la réintroduction entre les patients qui l'ont réussi par rapport aux patients dont la réintroduction a échoué. Nous avons également trouvé une diminution significative de la taille de la papule du PT au cours du suivi chez les patients qui ont réussi la réintroduction, contrairement à l'autre groupe. En plus, nous avons démontré que l'augmentation de la taille de la papule au cours du suivi était un facteur de risque indépendant d'échec de la réintroduction. Plusieurs études ont conclu à des résultats similaires, comme celles de Kaczmariski (25) et de Kido (26).

Plusieurs études anciennes et récentes ont montré que le taux initial des IgE spécifiques n'a pas une valeur pronostique. Elles ont mis en évidence que les patients qui ont un taux initial faible n'acquièrent pas forcément une tolérance plus rapidement que les patients qui ont un taux initial élevé (25, 27, 28). D'autres équipes ont montré que si le taux initial des IgE spécifiques est négatif ou faiblement positif avec

une symptomatologie peu sévère, l'acquisition de la tolérance serait plus rapide, et préconisent alors de faire l'épreuve de réintroduction 4 à 6 mois après avoir posé le diagnostic, afin d'éviter un régime d'éviction prolongé (19). Dans notre étude, nous avons démontré que le taux initial des IgE anti-LV était significativement plus bas chez les patients qui ont réussi à la réintroduction par rapport aux patients chez lesquels la réintroduction s'est soldée par un échec. Plusieurs études ont conclu qu'un taux élevé des IgE spécifiques avant la réintroduction était prédictif d'échec de l'épreuve de réintroduction (25), comme dans notre étude où les taux des IgE anti-LV, anti- α lactalbumine et anti- β lactoglobuline faits avant la réintroduction étaient significativement plus bas chez les patients qui ont réussi la réintroduction.

Cependant, notre étude a inclus un nombre limité de patients. Le recueil des données était limité par le caractère rétrospectif de l'étude. De ce fait, certaines informations manquaient et pouvaient rendre nos résultats moins pertinents et sous-estimés. D'autre part, certains patients étaient suivis dans une autre structure sanitaire et ont été adressés à notre service pour poursuite de la prise en charge. Ainsi, les résultats des différentes explorations antérieures manquaient dans certains cas. De plus, au cours du suivi, certaines explorations allergologiques, en particulier le dosage des IgE spécifiques, n'ont pu être faites pour certains patients. Une autre limite de notre travail était le biais de sélection étant donné la présence d'une unité spécialisée en gastro-entérologie et en allergologie pédiatrique dans le service. Il existe actuellement des tests biologiques qui nous permettent de prédire l'acquisition de la tolérance aux PLV tels que la recherche de certains épitopes linéaires de la β lactoglobuline ou de la caséine, le taux de sécrétion de la TNF α et le test d'activation des basophiles. Mais ces tests sont en cours de validation. Des équipes ont proposé un score à calculer avant de faire l'épreuve de réintroduction dont le but est de prévenir le maximum d'échec, comme le score de l'équipe de Wood RA (23).

RÉFÉRENCES :

- [1] Moore LE, Stewart PH, deShazo RD. Food Allergy: What We Know Now. *Am J Med Sci.* 2017;353(4):353-66.
- [2] Heine RG, Elsayed S, Hosking CS, Hill DJ. Cow's milk allergy in infancy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002;2(3):217-25.
- [3] Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21 Suppl 21:1-125.
- [4] Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tole-

- rance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2):342-7, 7 e1-2.
- [5] Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(5):642-72.
- [6] Leonard SA, Caubet JC, Kim JS, Groetch M, Nowak-Wegrzyn A. Baked milk- and egg-containing diet in the management of milk and egg allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(1):13-23; quiz 4.
- [7] Lambert R, Grimshaw KEC, Ellis B, Jaitly J, Roberts G. Evidence that eating baked egg or milk influences egg or milk allergy resolution: a systematic review. *Clin Exp Allergy.* 2017.
- [8] Nicolaou N, Tsabouri S, Priftis KN. Reintroduction of cow's milk in milk-allergic children. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2014;14(1):54-62.
- [9] Rance F, Deschildre A, Villard-Truc F, Gomez SA, Paty E, Santos C, et al. Oral food challenge in children: an expert review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2009;41(2):35-49.
- [10] Vandenas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, Brueton M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child.* 2007;92(10):902-8.
- [11] Menet D, Lamireau T. A survey of milk reintroduction in children with cow milk protein allergy in pediatric departments of French hospitals. *Arch Pediatr.* 2013;20(11):1206-11.
- [12] Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(2):387-91.
- [13] Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5):1172-7.
- [14] Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(11):1540-6.
- [15] Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz F, Reche-Frutos M, Martin-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(1):185-90.
- [16] Yunginger JW, Ahlstedt S, Eggleston PA, Homburger HA, Nelson HS, Ownby DR, et al. Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(6):1077-84.
- [17] Hsieh KY, Tsai CC, Wu CH, Lin RH. Epicutaneous exposure to protein antigen and food allergy. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(8):1067-75.
- [18] Kneepkens CM, Meijer Y. Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. *Eur J Pediatr.* 2009;168(8):891-6.
- [19] Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(2):221-9.
- [20] Juchet A SD, Pontcharraud R, Daubas I, Naji N. 8ème Congrès Francophone d'Allergologie; 16-18 Avril 2013; Bordeaux. Paris: Elsevier; 2013.
- [21] Allen CW, Campbell DE, Kemp AS. Food allergy: is strict avoidance the only answer? *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(5):415-22.
- [22] Sekerel BE, Seyhun O. Expert panel on practice patterns in the management of cow's milk protein allergy and associated economic burden of disease on health service in Turkey. *J Med Econ.* 2017;20(9):923-30.
- [23] Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):805-12.
- [24] Halstead CA, Youssef E, Alfred I. New insights on the predictors of outcome of IgE mediated food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):24.
- [25] Kaczmarek M, Wasilewska J, Cudowska B, Semeniuk J, Klukowski M, Matuszewska E. The natural history of cow's milk allergy in north-eastern Poland. *Adv Med Sci.* 2013;58(1):22-30.
- [26] Kido J, Hirata M, Ueno H, Nishi N, Mochinaga M, Ueno Y, et al. Evaluation of the skin-prick test for predicting the outgrowth of cow's milk allergy. *Allergy Rhinol (Providence).* 2016;7(3):139-43.
- [27] Dannaeus A, Johansson SG. A follow-up study of infants with adverse reactions to cow's milk. I. Serum IgE, skin test reactions and RAST in relation to clinical course. *Acta Paediatr Scand.* 1979;68(3):377-82.
- [28] Walker-Smith J. Cow's milk protein intolerance. Transient food intolerance of infancy. *Arch Dis Child.* 1975;50(5):347-50.



Insuffisance cardiaque d'étiologie rare chez le nouveau-né : Anévrisme de la veine de Galien

Bellalah.M, Nouri Merchaoui.S, Ayache.H, Kacem.I, Ghith.A, Berbouch.H, Mghirbi.O, Methlouthi.J, Mahdhaoui.N

Service de néonatalogie, Hôpital Farhat Hached de Sousse

RÉSUMÉ

L'anévrisme de la veine de Galien (AVG) est une malformation vasculaire cérébrale complexe, réalisant une dilatation pseudoanévrismale de l'ampoule de Galien associée à une ou plusieurs fistules artérioveineuses. C'est une malformation très rare particulière par ses aspects séméiologiques, ses difficultés thérapeutiques et sa gravité. Nous rapportons l'observation d'un nouveau-né de sexe masculin, à terme, issu d'une grossesse au cours de laquelle on avait objectivé à 30 semaines d'aménorrhée (SA) à l'échographie anténatale : une hydrocéphalie et une cardiomégalie. Il a été admis à la naissance pour détresse respiratoire et neurologique nécessitant son intubation et la ventilation mécanique avec une amélioration initiale. Le nouveau-né a développé à j 3 de vie une aggravation sur le plan respiratoire avec un tableau d'insuffisance cardiaque sévère. L'ensemble de ces éléments avait fait évoquer un AVG compliqué d'insuffisance cardiaque confirmé par un scanner cérébral. L'avis des neurochirurgiens a conclu à un géant anévrisme de la veine de Galien ayant un pronostic très sombre au dessus de tout moyen thérapeutique. Le nouveau-né est décédé à j 7 de vie et l'autopsie a été refusée par les parents.

ABSTRACT

Vein of Galen aneurysm (VGA) is a rare congenital disease, representing 1% of all neonatal intracranial vascular malformations. It is particular by its clinical symptoms, its difficult management and poor prognosis. We report the case of a term male new born, presenting with antenatal diagnosis of hydrocephalus and cardiomegaly. He was admitted at birth for respiratory and neurological distress requiring intubation and mechanical ventilation. An initial improvement was noticed but on 3rd day, cardiac failure as a complication of VGA was highly suspected. The diagnosis was confirmed by Cerebral CT scan. The neuro surgeons had concluded to a giant aneurysm with a very poor prognosis. The newborn died at day 7. Autopsy was refused by the parents.

Mots clés : anévrisme de la veine de Galien, diagnostic, prise en charge, pronostic

Keywords : Vein of Galen aneurysm, diagnosis, management, prognosis

INTRODUCTION :

L'anévrisme de la veine Galien est une malformation artério-veineuse intrâ-cranienne congénitale rare. Deux organes sont essentiellement affectés par cette malformation: le cerveau et le cœur. Ainsi, la clinique peut inclure un tableau d'insuffisance cardiaque, de retard psycho moteur, d'hydrocéphalie et des crises d'épilepsie [1]. Dans cette observation, nous décrivons le cas d'un nouveau-né admis pour détresse respiratoire et neurologique et décédé dans un tableau d'insuffisance cardiaque compliquant un anévrisme de la veine de Galien.

OBSERVATION :

Un nouveau-né de sexe masculin né à un terme de 41SA par césarienne, a été admis à la naissance pour détresses respiratoire et neurologique. Il est issu d'un mariage non consanguin, d'une mère âgée de 41 ans G4P4, sans antécédents familiaux particuliers et d'une grossesse mal suivie. L'échographie anténatale faite à 27 SA, avait objectivé une cardiomégalie avec un anévrisme du septum auriculaire et une communication inter auriculaire (CIA). Un contrôle échographique à 30 SA avait montré une hydrocéphalie et une cardiomégalie. A la naissance, le nouveau-né présentait un score d'Agar à 5/6/8 respectivement à la première, à la cinquième et à la dixième minute. Il était macrosome avec un poids à 4165 g, une taille à 51 cm et un périmètre crânien à 37cm. Il a été intubé en salle de naissance devant l'absence d'une respiration spontanée et transféré en unités de soins intensifs. L'examen à l'admission a objectivé une hypotonie axiale et une hyporéactivité. L'auscultation cardiaque a révélé la présence d'un souffle systolique et d'un éclat de B2. A la palpation abdominale, il y avait une hépatomégalie et une pointe de rate. A la biologie, la numération formule sanguine avait objectivé une thrombopénie à 98000/mm³. Les GDS objectivaient une hypercapnie à 60mmhg avec une hyperlactacidémie à 8.2 mmol /l. La CRP était négative.

Le nouveau-né a été pris en charge initialement en infection materno-foetale. Cette dernière a été infirmée au bout de 48 heures. A la radiographie du thorax, on a noté une cardiomégalie avec un index cardio-thoracique à 0,67. Devant la détresse neurologique grade II et l'hydrocéphalie anténatale, une échographie trans-fontanelle demandée et faite au lit du malade a montré une hydrocéphalie tri ventriculaire et une cavité kystique pré médiane de 2 cm de grand axe en regard du V3. L'évolution initiale a été marquée par l'amélioration sur le plan neurologique notamment du tonus et de la réactivité et aussi sur le plan respiratoire avec une extubation au bout de 24h et relais par des lunettes d'oxygène. Les sérologies de la toxoplasmose et du CMV pratiquées sont revenues négatives. Une échographie cardiaque pratiquée à j3 de vie objectivait une HTAP importante à 77mmhg. L'artère

pulmonaire et ses branches étaient très dilatées avec un canal artériel large. A j3 de vie, le nouveau-né présentait une aggravation sur le plan respiratoire avec cyanose, œdème généralisé, une hépatomégalie importante et une tachycardie à 180/mn avec une augmentation du périmètre crânien à 41 cm. Cette aggravation clinique a nécessité la ré-intubation et la mise sous monoxyde d'azote. A la radiographie du thorax de contrôle, une augmentation de l'index cardio-thoracique a été notée (Fig n° 1). Une insuffisance cardiaque a été fortement suspectée et un traitement symptomatique entamé en urgence.



Figure 1 : Radiographies du thorax de face montrant une cardiomégalie

Devant l'augmentation importante du périmètre crânien et la notion d'une malformation cérébrale sous jacente, un scanner cérébral pratiqué en urgence a objectivé une malformation de la veine de Galien de type mural et une hydrocéphalie tri ventriculaire (figure 2 et 3).



Figure 2 : TDM cérébral montrant un anévrisme de la veine de Galien (image de raquette)

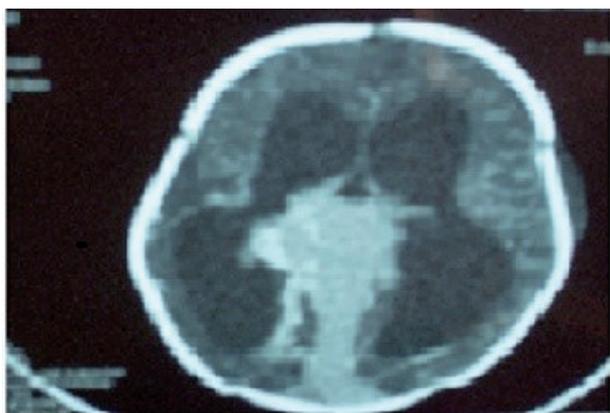


Figure 3 : anévrysme de la veine de Galien associé à une hydrocéphalie tri ventriculaire

L'IRM cérébrale n'a pas pu être faite vu l'instabilité clinique du NN. L'avis des neurochirurgiens a conclu à un anévrysme géant de la veine de Galien ayant un pronostic très sombre au-dessus de tout moyen thérapeutique. Le nouveau-né est décédé à j 7 de vie et l'autopsie a été refusée par les parents.

DISCUSSION :

L'anévrysme de la veine de Galien (AVG) est une malformation artério-veineuse (MAV) intracrânienne rare et complexe présentant moins de 1% de la totalité des MAV cérébrales congénitales. Il réalise une dilatation pseudo anévrysmale de l'ampoule de Galien associée à une ou plusieurs fistules artério-veineuses. Ces fistules font communiquer des branches artérielles ou vertébro-basilaire à la veine de Galien créant ainsi un shunt vasculaire artérioveineux [2,3]. La majorité des cas de malformation anévrysmale de la veine de Galien sont diagnostiqués en périodes anténatale, néonatale ou post-natale ; le diagnostic à l'âge adulte est exceptionnel [2]. Deux organes : le cerveau et le cœur sont essentiellement affectés par cette malformation. Selon le type des lésions et leur importance, les conséquences physiopathologiques sont variables. Le tableau clinique pouvant inclure : une insuffisance cardiaque, une hydrocéphalie, un retard psychomoteur et des crises d'épilepsie [1, 2,4]. Au niveau cérébral, le shunt AV réalisant un vol vasculaire est à l'origine d'une hypertension veineuse cérébrale. L'hydrocéphalie est secondaire soit à la diminution de la résorption du LCR conséquence de l'hypertension veineuse, soit à la compression directe de l'anévrysme sur l'aqueduc de Sylvius [4]. Au niveau cardiaque, le shunt vasculaire à débit élevé est responsable d'une défaillance cardiaque dont la gravité est corrélée à l'importance du shunt. In utero, les conséquences de ce shunt sont atténuées du fait des résistances placentaires basses protégeant le fœtus par un phénomène de compétition avec les résistances basses de la fistule [3,5]. La pathologie cardiaque se manifeste par une cardiomégalie dilatée intéressant le cœur droit puis le cœur gauche ,

comme le cas de notre patient qui a présenté une cardiomégalie à la Rx thorax avec une échographie cardiaque objectivant des cavités droites dilatées. Cette cardiomégalie est expliquée par l'augmentation du débit cardiaque que crée le shunt au sein de la malformation artério-veineuse. Le retentissement initial est une insuffisance cardiaque droite avec dilatation des cavités droites, puis élargissement des vaisseaux jugulaires : signes précoces témoignant de la décompensation du shunt droit-gauche à travers le foramen ovale [5].

Ainsi, la particularité de cette malformation est d'avoir un retentissement hémodynamique précoce et sévère avec une symptomatologie néonatale dominée par un tableau d'insuffisance cardiaque associée souvent à une hydrocéphalie [4]. D'autres signes neurologiques peuvent exister comme des convulsions ou un retard psycho-moteur chez l'enfant. Chez notre patient, le tableau associait des lésions cérébrales majeures, constatées in utero, et une insuffisance cardiaque reflétant l'importance du shunt vasculaire.

Dans la majorité des cas, l'auscultation de la fontanelle antérieure peut faire suspecter le diagnostic avec une mise en évidence d'un souffle continu. Ainsi, à travers cette observation, les auteurs mettent l'accent sur l'auscultation de la fontanelle qui est une étape systématique de l'examen du nouveau-né ; pouvant faire le diagnostic d'une MAV.

Le diagnostic d'AVG est basé sur l'échographie, l'angiographie, la tomodensitométrie et l'IRM cérébrale. L'échographie est l'examen de choix pour le diagnostic intra-utérin. En effet, l'AVG est une des malformations de diagnostic anténatal le plus fréquent, représentant un taux de 30% des malformations vasculaires pédiatriques. Le diagnostic se fait au troisième trimestre, voire vers 34 SA dans les deux tiers des cas [7,8] ; comme chez notre patient. Grâce au progrès de l'échographie obstétricale et au développement des techniques du doppler, le nombre de cas de diagnostic anténatal ne cesse d'augmenter, et la prise en charge est devenue de plus en plus précoce, améliorant ainsi le pronostic. En post-natal, le diagnostic est fait par l'échographie transfontanelle qui peut montrer une image anéchogène réalisant une forme dite de raquette et un doppler continu confirmant la nature vasculaire de cette image [4]. L'angio-IRM cérébrale représente l'examen radiologique de choix avec une cartographie vasculaire précise et une bonne évaluation du retentissement sur le parenchyme cérébral. Cet examen n'a pas pu être pratiqué chez notre patient devant l'instabilité clinique et l'évolution fatale. Les possibilités thérapeutiques sont : la chirurgie, la radiothérapie et depuis l'avènement du cathétérisme et de la radiologie interventionnelle, l'embolisation endo-vasculaire est d'un grand apport dans la prise en charge thérapeutique de ces patients [3, 9,10]. Malheureusement, dans notre cas, l'anévrysme

était géant au-dessus de tout geste thérapeutique. L'embolisation ne peut pas être pratiquée chez des enfants ayant des complications neurologiques majeures ou qui semblent avoir un pronostic sombre. Dans la littérature, des facteurs pronostiques anténatals et néonataux ont été établis. L'enjeu actuel du diagnostic anténatal est la détermination de facteurs pronostiques fiables [4]. Des facteurs pronostiques applicables à la période anténatale ont pu être établis en utilisant les moyens de l'imagerie moderne ; on cite l'exemple de Yuval et al [4, 9]. En effet, la taille de l'anévrisme n'est pas corrélée à un mauvais pronostic. La découverte d'un anasarque foeto-placentaire et de lésions du parenchyme cérébral impose l'abstention thérapeutique et indique une interruption thérapeutique de grossesse. Selon d'autres auteurs, l'association d'une défaillance cardiaque à des lésions neurologiques est un indicateur d'un mauvais pronostic, comme le cas de notre patient. Le pronostic est souvent mauvais avec 50% de mortalité postnatale et un risque élevé de séquelles neurologiques [1,4]. Les formes graves néonatales ont un pronostic neurologique réservé.

CONCLUSION :

La majorité des cas d'anévrisme de la veine de Galien sont diagnostiqués en période post-natale. Les formes graves néonatales ont un pronostic neurologique réservé. Nous insistons à travers cette observation sur les techniques du diagnostic anténatal afin d'améliorer les possibilités de diagnostic et d'établir un pronostic anténatal ainsi sur l'auscultation cérébrale systématique.

RÉFÉRENCES :

- [1] Alami B et Maaroufi M. Anévrisme de la veine de Galien révélé à l'âge adulte. *Pan Afr Med J* 2014; 19:102.
- [2] Lodha P, Sharma R et Kaul A. Prenatal diagnosis of vein of Galen malformation , antenatal ultrasound aiding prognosis and postnatal management. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2013 ; 2 :441- 43.
- [3] Vijayarghavan S B, Vijay S, Kala M R et Neha D. Prenatal diagnosis of thrombosed aneurysm of vein of Galen. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 81–83.
- [4] Beucher G, Fossey C, Belloy F, Richter B, Herlicovez M et Dreyfus M. Diagnostic anténatal et prise en charge d'un anévrisme de la veine de Galien. *Revue de la littérature illustrée par une observation personnelle. J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005; 34: 613-19.
- [5] Paumier A, Winer N, Joubert M , Yvinec M, Aubron F , Sagot S et al. Anévrisme de la veine de Galien .Revue de la littérature à propos de 2 cas. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1988 ; 27 :814-20.
- [6] Deloison B, Chalouchi G, Sonigo P, Zerah M, Millischer A E, Dumez Y et al. Hidden mortality of prenatally diagnosed vein of Galen aneurysmal malformation: retrospective study and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 652–58.
- [7] Ergenoğlu M E, Yeniel A O, Akdemir A, Akercan F et Karadadaş N. Role of 3D power doppler sonography in early prenatal diagnosis of Galen vein aneurysm. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2013; 14: 178-81.
- [8] Doren M, Tercanli S et Holzgreve W. Prenatal sonographic diagnosis of a vein of galen aneurysm : relevance of associated malformations for timing and mode of delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995 ; 6: 287-89.
- [9] Lasjaunias PL, Alvares H, Rodesh G, Garcia-Monaco R, Ter Brugge K, Burrows P et al. Aneurysmal malformation of the vein of Galen. Follow-up of 120 children treated between 1984 and 1994. *Interventional neuroradiology* 1996;2:15-26.
- [10] Karanam LS, Baddam R S et Joseph S. Endovascular management of vein of galen aneurysm malformation: A series of two case reports. *J Pediatr Neurosci* 2011; 6: 32-5.

Le syndrome d'Allgrove chez l'enfant à propos d'un cas

Siala.N^(1,2), Khlayfia.Z^(1,2), Hafsi.H^(1,2), Ouarda.H^(1,2), Fetni.I^(1,2), Selmi.I^(1,2), Dridi.Y^(1,2),
Halioui.S^(1,2), Azzabi.O^(1,2), Maherzi.A^(1,2)

⁽¹⁾ Hôpital Mongi Slim, Service de pédiatrie, 2046, La Marsa, Tunisie

⁽²⁾ Université de Tunis El Manar, Faculté de médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie

RÉSUMÉ

Le syndrome d'Allgrove ou triple A est une affection autosomique récessive rare associant achalasie, alacrymie, maladie d'Addison (insuffisance surrénalienne). Lorsqu'il est associé à une atteinte neurologique avec parfois une dysautonomie il est appelé « syndrome des 4A ». Nous rapportons le cas d'un enfant âgé de 10 ans issu d'un mariage consanguin, aux antécédents familiaux d'alacrymie non explorée chez la sœur, ayant un retard scolaire avec difficultés d'apprentissage, qui a été hospitalisé pour exploration d'une mélanodermie avec troubles de la marche. L'anamnèse ainsi que l'examen physique nous ont permis d'évoquer le syndrome des 4A. Le test de Schirmer a montré une alacrymie. La cortisolémie était effondrée avec un taux d'ACTH très élevé. Le transit oesophagien a montré un œsophage hypotonique. La manométrie œsophagienne a conclu à une achalasie. L'électromyogramme a objectivé une atteinte neurogène motrice type central, mais l'IRM cérébrale était sans anomalie. La prise en charge était de prescrire une thérapie substitutive de l'insuffisance surrénalienne par hydrocortisone, les larmes artificielles ainsi qu'une prise en charge chirurgicale de son achalasie par cardiomyotomie selon Heller. L'étude génétique à la recherche de la mutation du gène ALADIN est en cours. L'évolution clinique était favorable avec un recul actuel de 16 mois.

ABSTRACT

Allgrove syndrome also called triple A is a rare autosomal recessive disease associating achalasia, alacrimia and Addison disease. When associated to neurological manifestations or dysautonomia, it is called « 4A syndrome ». We report the case of a ten years old boy, born of a non-consanguineous marriage, whose sister presents non explored alacrimia, having learning difficulties, who was hospitalized to explore melanoderma with walking difficulties. The history and the physical examination L'anamnèse ainsi que l'examen physique nous have allowed to evoke the 4A syndrome. The Schirmer test showed alacrimia. The cortisol rate was fallen with a very high ACTH rate. The esophageal barium swallow showed a hypotonic esophagus. Esophageal manometry confirmed achalasia. The electromyogram showed a motor neurogenic impairment. The cerebral RMI was normal. We prescribed substitution therapy for the adrenal failure, artificial tears, and he underwent cardiomyotomy for his achalasia. The outcome was favourable with a 16 months of hindsight.

Mots clés : Allgrove, achalasie, syndrome des 4A, cardiomyotomie

Keywords : Allgrove, achalasia, 4A syndrome, cardiomyotomy

Auteur correspondant :

Siala Nadia,

E-mail : sialanad@gmail.com

INTRODUCTION :

Le syndrome d'Allgrove ou syndrome des 3 A est une affection génétique de transmission autosomique récessive associant dans sa forme complète : achalasia, alacrymie, insuffisance surrénale et une atteinte neurologique notamment du système nerveux autonome. C'est une affection rare, près de 100 cas ont été rapportés dans la littérature [1]. Nous rapportons les particularités cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives du syndrome des 4A à travers une observation pédiatrique qui a été prise en charge dans le service de pédiatrie de l'hôpital Mongi Slim La Marsa.

OBSERVATION :

A.B est un garçon âgé de 10 ans, issu d'un mariage consanguin du premier degré, aux antécédents familiaux d'alacrymie non explorée chez la sœur (âgée actuellement de 23 ans), ayant un retard scolaire avec difficultés de l'apprentissage, et une alacrymie constatée depuis le jeune âge non explorée. Il a présenté depuis 6 mois avant son hospitalisation des vomissements post prandiaux tardifs associés à une dysphagie aux solides dans un contexte d'altération de l'état général avec anorexie et amaigrissement chiffré de 5kg en 4 mois. L'évolution était marquée par l'association d'une hyperpigmentation cutanée avec une asthénie d'aggravation progressive et d'une marche spastique. Les parents ont alors consulté un neuro pédiatrie. Devant ce tableau fait de troubles neurologiques et de mélanodermie le diagnostic d'adrénoleucodystrophie a été suspecté, et l'enfant nous a été adressé. L'examen initial a montré : un état général moyen, un bon état d'hydratation, une mélanodermie, apyrétique, eutrophique (poids à -0,5 DS, taille à +0,5 DS), une glycémie au doigt à 1g/l. L'examen cardiovasculaire a montré une fréquence cardiaque à 80 bpm, une TA de 100/60mmHg. L'examen neurologique a objectivé une dysarthrie, une marche spastique et un syndrome pyramidal avec des réflexes ostéotendineux (ROT) vifs aux 4 membres.

Le dosage de la cortisolémie et de l'ACTH a objectivé respectivement un taux de cortisol effondré à 7 nmol/L (VN=260-720 nmol/L) et un taux très élevé d'ACTH à 5409 ng/L (VN=10-48 ng/L). L'ionogramme sanguin ainsi que la glycémie étaient normaux. Le test de Schirmer a montré une sécheresse oculaire bilatérale en faveur d'une alacrymie. La fibroscopie œsogastroduodénale a objectivé une gastrite antrale congestive avec présence d'*Helicobacter Pylori* à la biopsie. Le transit œsophagien a objectivé un œsophage hypotonique, sans reflux gastro œsophagien associé (figure1) et la manométrie œsophagienne a conclu à un apéristaltisme œsophagien avec hypertonie et défaut de relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage.



Figure 1 : Transit œsophagien : œsophage hypotonique avec un aspect effilé en queue de radis

Les atteintes neurologiques étaient explorées par un électromyogramme (EMG) et une IRM cérébrale : L'EMG était en faveur d'une atteinte neurogène motrice de type central au niveau des 4 membres, sans arguments en faveur d'une atteinte de type corne antérieure. L'IRM cérébrale était sans anomalie. A l'issue de ces investigations et devant l'alacrymie, l'achalasia, l'insuffisance surrénalienne et l'atteinte neurologique, le diagnostic de syndrome des 4A a été retenu. L'enfant a été mis sous larmes artificielles avec des fluidifiants (collyres) et un traitement substitutif de l'insuffisance surrénalienne à base d'hydrocortisone à la dose de 15mg/m²/jour. Il a également été traité pour sa gastrite à *Helicobacter pylori*. Le baclofène a été prescrit à but myorelaxant devant la spasticité musculaire des membres inférieurs. La décompensation aiguë de l'insuffisance surrénale a été prévenue, en doublant la dose d'hydrocortisone par voie orale avant l'acte chirurgical et en passant à la voie injectable à double dose également après l'opération. L'enfant a eu une cardiomyotomie extra muqueuse selon Heller avec une valve anti reflux type Nissen. Les suites opératoires étaient simples avec retour au bout de 2 jours aux doses habituelles d'hydrocortisone. L'évolution clinique était marquée par une nette amélioration (recul de 16 mois) avec disparition des vomissements et de la dysphagie, une prise de poids régulière, une nette régression de l'asthénie, une diminution de la mélanodermie et une amélioration de la marche. L'étude génétique à la recherche de la mutation du gène ALADIN est en cours.

DISCUSSION :

Le syndrome d'Allgrove est une maladie multi systémique rare qui touche aussi bien l'enfant que l'adulte qui a été décrit pour la première fois en 1978 par Allgrove et al [2]. Il est caractérisé par une insuffisance surrénalienne avec un déficit isolé en glucocorticoïdes, une achalasia, une alacrymie [3]. A ce tableau typique «AAA», se greffent parfois des perturbations neurologiques sévères, touchant le système nerveux central, autonome et périphérique définissant ainsi le syndrome de quadruple A [4]. L'incidence de la pathologie est inconnue et difficile à déterminer à cause de l'expression clinique variable de la maladie et de la mortalité infantile due aux crises d'insuffisance surrénale. Toutefois moins de 100 cas ont été rapportés depuis la première description en 1978 par Allgrove et al [1, 3]. Elle est d'origine génétique et de transmission héréditaire autosomique récessive due à des mutations du gène AAAS localisé sur le bras long du chromosome 12 (12q13),

codant pour la nucléopore ALADIN [5]. La maladie débute souvent dans la petite enfance mais parfois à l'âge adulte. Quand elle se manifeste dès la petite enfance, l'alacrymie et parfois l'achalasia en sont les signes révélateurs [1]. Dans l'enfance et à l'adolescence, la maladie est révélée par l'insuffisance surrénale ou par l'achalasia ou par les 2 à la fois [1]. A l'âge adulte, la présentation est majoritairement neurologique avec une atteinte dysautonomique et une polyneuropathique [6]. L'alacrymie, est souvent le premier signe clinique de la maladie, elle se manifeste dans les premiers mois de vie, mais elle est souvent négligée et non explorée [7]. Elle se manifeste par des vomissements et une dysphagie, et elle est généralement le premier symptôme notable amenant à consulter et menant au diagnostic [8]. C'était le cas de notre patient qui avait une alacrymie non explorée, le tableau s'est enrichi ensuite vers la préadolescence par l'apparition de vomissements et de dysphagie secondaire à l'achalasia. L'insuffisance surrénalienne lente peut être à l'origine d'hypoglycémie et d'asthénie [1]. Ces 3 signes cardinaux (alacrymie, achalasia et insuffisance surrénalienne) peuvent ne pas être tous présents au début de la maladie et apparaissent progressivement. Le tableau peut s'enrichir aussi par des signes neurologiques à type d'hyperreflexie, de neuropathie motrice des membres, de dysarthrie, d'ataxie, de déficit intellectuel et de dysfonction du système nerveux autonome à type de dyshidrose et de dysfonction digestive, sexuelle, circulatoire et urinaire [1, 6]. Notre patient avait un syndrome pyramidal avec des ROT vifs, une marche spastique ainsi qu'une dysarthrie sans troubles de type dysautonomique.

Le syndrome triple A se transmet sur un mode autosomique récessif, il y a donc un risque de récurrence de 25% pour les parents avec un enfant affecté d'où l'intérêt du diagnostic prénatal et de l'étude génétique par la recherche de la mutation du gène ALADIN [5, 8].

Le traitement se base sur la thérapie de substitution par hydrocortisone à la dose de 15-20mg/m² SC/jour réparti en 3 prises. Les larmes artificielles sont prescrites plusieurs fois par jour pour prévenir les ulcérations cornéennes [7]. La chirurgie consistant en une cardiomyotomie selon Heller qui est le traitement de choix de l'achalasia [1, 9] comme c'était le cas de notre patient. D'autres stratégies sont rapportées comme les inhibiteurs calciques qui ont un effet médiocre et passager sur la dysphagie. La dilatation œsophagienne fait également partie de l'arsenal thérapeutique mais vu la récurrence quasi constant des symptômes le recours à la chirurgie est de règle [9]. En l'absence de traitement, le syndrome des 4A est grevé d'un taux de morbidité ainsi que de mortalité élevé par la décompensation de l'insuffisance surrénalienne et les complications nutritionnelles de l'achalasia. Un traitement approprié améliore sensiblement le pronostic. Cette pathologie nécessite donc une surveillance et un suivi multidisciplinaire.

CONCLUSION :

Le syndrome d'Allgrove est une pathologie rare en pédiatrie. Il s'agit d'une maladie complexe associant alacrymie, achalasia, une insuffisance surrénale et parfois des ma-

nifestations neurologiques et dysfonction du système nerveux autonome. Le tableau clinique peut être incomplet au début de la maladie retardant ainsi sa prise en charge. Le traitement comprend 3 volets : la substitution en glucocorticoïdes, la cure chirurgicale de l'achalasia ainsi que certaines mesures symptomatiques et une hygiène de vie. Le pronostic est réservé mais une prise en charge multi disciplinaire associant pédiatres, chirurgiens pédiatres, neuropédiatres et ophtalmologues améliore considérablement le pronostic et la qualité de vie des patients. Le conseil génétique est vivement souhaitable devant ce type de pathologie et surtout devant la connaissance d'un gène incriminé (gène ALADIN).

Déclaration d'intérêt :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

RÉFÉRENCES :

- [1] Derrar R, Boutimzine N, Laghmari A, Alouane A, Daoudi R. Alacrymie congénitale révélant un syndrome d'Allgrove: à propos de trois cas. *Pan African Medical Journal*. 2015; 20:359.
- [2] Allgrove J, Clayden GS, Grant DB, Macaulay JC. Familial gluco-corticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *Lancet*. 1978;1:1284-6.
- [3] Lahmidani N, El Yousfi M, Benajah D, El Abkari M, Ibrahim A. Syndrome d'Allgrove chez un patient aux antécédents de sténose hypertrophique du pylore. À propos d'un cas avec revue de littérature. *Acta Endosc*. 2012;42(2):52-53.
- [4] Mathew T, Mehta A, Sarma GR. The fourth "A" of the "4A" syndrome. *Pediatr Neurol*. 2013; 49(6):507-8.
- [5] Yuksel B, Braun R, Topaloglu AK, Mungan NO, Ozer G, Huebner A. Three children with triple A syndrome due to a mutation (R478X) in the AAAS gene. *Horm Res*. 2004;61(1):3-6.
- [6] Nakamura K, Yoshida K, Yoshinaga T, Kodaira M, Shimojima Y, Takei Y, et al: Adult or late-onset triple A syndrome: case report and literature review. *J Neurol Sci* 2010; 15: 85-88
- [7] Villanueva-Mendoza C, artinez-Guzmán O, Rivera-Parra D, Zenteno JC. Triple A or Allgrove syndrome. A case report with ophthalmic abnormalities and a novel mutation in the AAAS gene. *Ophthalmic Genet*. 2009;30(1):45-9.
- [8] Cherif Ben Abdallah et al. A Tunisian Patient with Two Rare Syndromes : Triple A Syndrome and Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Horm Res Paediatr* 2014;82:338-43.
- [9] Li Y, Fallon SC, Helmrath MA, Gilger M, Brandt ML. Surgical treatment of infantile achalasia: a case report and literature review. *Pediatr Surg Int*. 2014;30(6):677-9.

Leucémie aigue promyélocytaire atypique : A propos d'un cas clinique

Acute Promyelocytic leukemia variant : a case report

Jouini.H ⁽¹⁾, Chouaieb.S ⁽¹⁾, Ba.A ⁽¹⁾ , Becheur.M ⁽¹⁾, Toumi.N ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Laboratoire d'Hématologie, Hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis. 1006 Jabbary. Bab Saadoun

RESUMÉ

La leucémie aigue promyélocytaire est une leucémie myéloblastique assez rare caractérisée par la prolifération de promyélocytes malins au niveau de la moelle avec envahissement secondaire du sang et d'autres organes hématopoïétiques. Cette entité a ses propres caractéristiques cliniques, biologiques et cytogénétiques. La majorité des patients se présente au diagnostic par des anomalies d'hémostase de degrés variables conduisant à une incidence accrue des complications thrombotiques et hémorragiques.

Nous rapportons un cas de LAM3v diagnostiqué chez un enfant âgé de 12 ans. L'hémogramme a montré une hyperleucocytose majeure, une anémie et une thrombopénie. Le frottis de sang et le frottis de moelle étaient envahis par des cellules blastiques avec noyaux en bissac. Le bilan d'hémostase était en faveur d'une CIVD et l'enfant est décédé le lendemain de son admission suite à une hémorragie cérébrale. Cette observation révèle la gravité de cette forme de leucémie dont la présentation atypique ne doit pas retarder le diagnostic.

ABSTRACT

Acute Promyelocytic leukemia is rare myeloblastic leukemia characterized by the proliferation of malignant promyelocytes on bone marrow then in blood and other hematopoietic tissues. It has distinct cytogenetics, clinical features, and biologic characteristics. Most patients present variable degrees of haemostasis leading to an increased incidence of thrombotic and haemorrhagic complications.

We report a case of APL in a 12 year old boy. Blood count showed hyperleukocytosis, anemia and thrombopenia. Blood and bone marrow smears revealed many blastic cells with bilobed or reniform nucleus.

The child died with cerebral haemorrhage due to DIVD. This observation reveals the gravity of this leukemia and the importance of an early diagnosis even in case of atypical morphology.

Mots clés : leucémie promyélocytaire, atypique, CIVD,

Key words : acute promyelocytic leukemia, hypogranular variant, DIVC

INTRODUCTION :

La leucémie aigue promyélocytaire (LAP) est un sous-type des leucémies aigues myéloïdes (LAM) avec des caractéristiques cliniques, morphologiques, immunophénotypiques et cytogénétiques distinctes. On distingue deux types morphologiques dans la LAP : la forme hypergranuleuse typique et la forme variante hypogranuleuse. Ces 2 formes sont associées à un risque accru de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). En effet, Les patients avec une LAP présentent des manifestations hémorragiques, souvent sévères mettant en jeu le pronostic vital.

Nous rapportons une observation illustrant une variante de la leucémie aigue promyélocytaire (LAM 3 v).

OBSERVATION :

Il s'agit d'un enfant âgé de 12 ans, admis au service de pédiatrie ... de l'hôpital d'enfants Béchir Hamza pour une fièvre prolongée et une asthénie Survenant après une baignade.

A l'examen clinique, l'enfant était cachectique, avait un purpura pétéchial, des ecchymoses au niveau du bras droit et des gingivorragies.

!!!altération rapide de l'état général !!!'une tachycardie et d'une polypnée. Il n'avait pas d'antécédents familiaux ni personnels.

La numération formule sanguine a révélé une hyperleucocytose à 194 390 / μ l (VN : 6 000 - 15 000/ μ l), une anémie à 8.6g/dl (VN : 11 - 14 g/dl) et une thrombopénie à 43 000/ μ l (VN : 150 000- 400 000 / μ l). Le frottis sanguin a montré la présence de 100 % de blastes myéloïdes bilobés.

Le bilan biochimique était sans particularités excepté un taux de LDH élevé à 1138 UI/l.

Le bilan d'hémostase a montré un TP abaissé à 52%, un fibrinogène légèrement abaissé à 1.8 g/l, des taux de D-dimères et de PDF élevés respectivement à 40 μ g/ml et > 20 μ g/ml ainsi qu'un test à l'éthanol positif.

Le score de l'ISTH était à 6 confirmant le diagnostic de CIVD (tableau I).

Tableau I : Calcul du score du CIVD

	LAIT A	LAIT B	LAIT C	LAIT D	LAIT E	PRE-A	PRE-B	PRE-C	PRE-D
Energie Kcal	66	67	67	64	66	80	81	80	74,4
Protéine g	1,3	1,35	1,24	1,4	1,4	2,6	2,3	2,32	1,93
Caséine g	0,5	0,5		0,56		1,1	0,8		
Protéine soluble g	0,8	0,8		0,8		1,6	1,5		
Glucides g	7,3	7,3	7,46	6,8	7,3	8,4	8,7	8,57	7,66
Dont sucres g	7,3	-		-		6,2			
Lactose g	7,0	7,3		6,8		5,6	4,4		
Maltodextrine g		0		-	7,3		4,3		
Lipides g	3,4	3,4	3,57	3,5	3,5	3,9	4,1	4,17	4,09
Acide linoléique mg	446	570	530		600	676	611		550
Acide α linoléique mg	82	47	64		100	56	49		74
ARA g	0,011	0,03		0,07		0,019	0,024		
DHA g	0,010	0,03		0,07		0,015	0,016		
Minéraux mg									
Sodium g	0,017	0,02	0,017	0,019	0,019	0,07	0,034	0,043	0,024
Potassium mg	68	73	68	67	67	80	94	97	105,6
Chlorure mg	42	45	47	38	38	85	52	69	55,7
Calcium mg	57	66	43	45	45	100	105	122	78,2
Phosphore mg	32	36	24	28	28	56	58	72	46,1
Magnésium mg	5,1	5,7	5,7	5,1	5,1	8	7,5	8	6,67
Fer mg	0,53	0,7	0,67	0,7	0,7	1,6	1,1	1,7	1,3
Zinc mg	0,52	0,5	0,7	0,6	0,6	1,1	0,6	1	0,88
Cuivre mg	0,04	0,04	0,05	0,04	0,04	0,08	0,07	0,12	0,08
Manganèse mg	0,0077	0,0013	0,015	0,0077	0,0077	0,01	0,0013	0,01	0,007
Fluor mg	$\leq 0,003$	0,0037	0,003		0,006	-	0,0044		
Sélénium μ g	1,7	1,4	1,4	0,9	0,9	4,5	2	1,8	1,5
Iode μ g	12	13,5	13	9	9	25	20	27	11,17
Vitamines									
A μ g RE	54	61	68	64	64	36,1	98	220	34,2
D μ g	1,2	1	0,93	1,1	1,1	3	1,7	3,1	5,21
E mg α -TE	1,1	2	1,4	1	1	3,5	2,4	3,2	2,68
K μ g	4,4	5,4	5,5	4,5	4,5	6	7,2	6,4	8,2
C mg	9,2	9,5	11	13	13	17	24,6	20	11,17
Thiamine(B1) mg	0,051	0,068	0,075	0,058	0,058	0,14	0,08	0,14	0,16
Riboflavine (B2) mg	0,121	0,081	0,14	0,102	0,102	0,2	0,127	0,2	0,111
Niacine (B3) mg	0,43	0,5	0,59	0,5	0,5	2,4	0,9	2,4	1,45
B6 mg	0,038	0,054	0,052	0,058	0,058	0,12	0,09	0,12	0,074
B9 μ g	13	9,5	9,5	10	10	35	44,5	48	18,6
B12 μ g	0,21	0,14	0,024	0,2	0,2	0,24	0,24		0,29
Biotine (B8) μ g	1,4	2,2	1,5	1,9	1,9	3,5	2,4	4	6,67
B5 mg	0,343	0,4				0,882	0,5	0,97	
Autres									
Carnitine mg	1,6	2,3	1	1,3		1,8	2,7	1,6	4
Choline mg	12	13,5	12	7,7	7,7	17	15,9	12	
Inositol mg	3,9	6,1	10	5,1	5,1	24	7,2	8,9	4,47
Taurine mg	5,3	4,5	5,1	3,8	3,8	5,5	5,1	6,4	4,99

Un scanner cérébral sans injection a été demandé dans l'immédiat. Il a montré de multiples foyers oedémateux hémorragiques intracérébraux avec effet de masse sur les structures médianes.

Un myélogramme a été réalisé en urgence et a montré 100 % de cellules blastiques dont plus de 50 % ont un noyau en bissac. Quelques corps d'auer en fagot ont été observés et la réaction de myéloperoxydase était fortement positive (figure 1).

Tous ces arguments étaient en faveur d'une leucémie aigue promyélocytaire variante (LAM 3 variante).

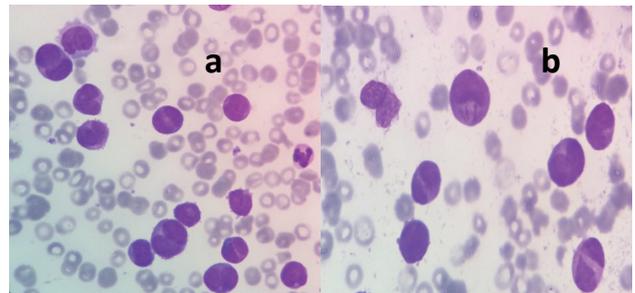


Figure 1 : myélogramme X100 :

a. Promyélocyte en bissac

b. corps d'auer en fagot

Un immunophénotypage à partir d'un prélèvement de moelle osseuse a été réalisé et a démontré une population blastique évaluée à 75 % : CD 45 faible, SS fort, CD 38 +, CD 33 +, CD 13 +, CD 64 +, avec une faible expression du CD 34 et CD 117. Ce profil immunophénotypique est concordant avec une leucémie aigue promyélocytaire (LAM3). (Figure 2)

Nombre de cellules mononucléées : 220.000/mm ³			
Proportion de cellules CD45 ^{dim} au sein de la population leucocytaire : 75%			
Marqueurs T	Marqueurs B	Marqueurs myéloïdes	Autres
CD1a:	CD10: 5%	CD11c:	cMPO :
CD2 : 4%	CD19: 3%	CD13 : 32%	HLA-DR: 14%
CD3: 7%	CD20: 3%	CD14 :	CD34: 43%
CD4: 8%	CD22:	CD15 : 4%	CD117: 60%
CD5:	CD19+CD10+:	CD33 : 98%	CD38: 72%
CD7: 7%		CD36:11%	CD56 : 7%
CD8: 5%	cCD22:	CD64:73%	TdT :
TCR $\alpha\beta$:	cCD79a:	CD65: 5%	CD58 : 4%
cCD3:	C μ :		
Conclusion :			
Population blastique évaluée à 75% CD45 faible SS fort avec faible expression du CD34 et du CD117, CD38+CD33+CD13+CD38+CD64+.			
➡ Profil immunophénotypique concordant avec une leucémie aigue promyélocytaire (LAM3)			

Figure 2 : Profil immunophénotypique

Une chimiothérapie palliative à base d'aracytine 200 mg/m²/J en IV lente a été instaurée immédiatement. Un traitement symptomatique par transfusion de 10 culots plaquettaires et d'un plasma frais congelé (PFC) y a été associé.

Le patient est décédé le lendemain de son admission suite à une hémorragie cérébrale.

DISCUSSION :

La leucémie aigue promyélocytaire (LAP) est une forme particulière de leucémie aigue myéloïde (LAM) aussi bien sur le plan clinique, biologique que moléculaire [1].

La LAP représente approximativement 10% des LAM de l'adulte et 5% des LAM chez l'enfant, elle est peu fréquente chez les enfants âgés de moins de deux ans [2].

Les aspects morphologiques de la LAP sont hétérogènes. En effet, il existe deux types cytologiques. La forme classique, se présente généralement sous forme leucopénique et se caractérise par la présence de promyélocytes anormaux avec un cytoplasme hypergranuleux contenant des corps d'Auer en fagots. Le noyau est de taille variable et de forme irrégulière, réniforme ou bilobé. Le rapport nucléo-cytoplasmique est généralement élevé. La réaction de la MPO est fortement positive. Dans la forme variante de la LAP (LAM 3 var) qui est plus rare (1 à 2 % des LAM et 20% des LAP), il existe une hyperleucocytose faite de promyélocytes hypogranuleux à noyau bilobé, en bissac ou en ailes de papillons. La réaction de la MPO est aussi fortement positive malgré l'hypogranularité du fait de la taille submicroscopique des granulations azurophiles [1,3,4,5].

La LAP présente des caractéristiques qui la distinguent des autres types de LAM. : la translocation chromosomique (15 ; 17) qui aboutit à la formation du transcrite PML/RAR α , la fréquence significativement élevée des coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) et la sensibilité à l'ATRA [4].

L'association de LAP avec CIVD est bien connue et les troubles de l'hémostase sont retrouvés dans 77.6% des cas de LAP [4].

Les manifestations hémorragiques sont fréquemment observées au moment du diagnostic de LAM3. Le saignement est la complication la plus redoutable et aussi la principale cause de décès au moment de la phase d'induction de la LAP. Ces hémorragies peuvent être sévères, avec une localisation fréquente au niveau intracrânien et pulmonaire. Des thromboses micro-vasculaires peuvent être observées. Elles s'intègrent dans un tableau de CIVD et se manifestent par des nécroses cutanées ou une défaillance multiviscérale [6].

En effet, les cellules leucémiques promyélocytaïres sont dotées d'un potentiel procoagulant très élevé, elles expriment à leur surface le facteur tissulaire (FT), qui de part sa forte affinité pour le facteur VIIa, déclenche de façon rapide la génération de thrombine.

De plus, les cellules leucémiques sont, par elles-mêmes pro-fibrinolytiques car elles expriment l'annexine II. Il s'agit d'un récepteur membranaire doté d'une forte affinité pour le plasminogène et pour son activateur tissulaire le tPa.

Enfin, l'activité du TAFI (thrombin activable fibrinolysis inhibitor) est réduite chez les patients at-

teints de LAM3, ce qui contribue à l'excès de fibrinolyse [6].

Notre patient illustre parfaitement cette complication grave. En effet, il a présenté initialement un syndrome hémorragique modéré marqué par un purpura pétéchial, des ecchymoses étendues (10 cm) et des gingivorragies.

La leucémie a été suspectée chez ce patient devant la fièvre prolongée. La NFS a montré une hyperleucocytose importante et la lecture du myélogramme a révélé des blastes hypogranuleux, à noyau en bissac associé à un bilan d'hémostase évoquant une CIVD. Le diagnostic de LAP a été retenu pour ce patient qui est décédé suite à une hémorragie cérébrale dans les 24 heures qui ont suivi son admission.

Hueso et al rapportent que l'hyperleucocytose avec un taux de globules blancs >10 Gica/l, un taux élevé de blastes circulants (>30G/l) sont identifiées parmi les facteurs aggravant le risque hémorragique dans la LAP [4].

Dans notre observation, le mécanisme physiopathologique à l'origine du tableau hémorragique est probablement mixte. Il est lié à la CIVD et à l'hyperleucocytose majeure, provoquant un phénomène de leucostase responsable d'hémorragies multiples par rupture de petits vaisseaux.

L'immunophénotypage leucocytaire en cytométrie de flux a mis en évidence des blastes exprimant les marqueurs myéloïdes CD 13 et CD 33 ainsi les marqueurs CD 38, CD 64 avec faible expression de CD 34 et CD 117. Ces deux derniers sont habituellement négatifs ou faiblement positifs dans les formes typiques de LAM 3. Ce même profil a été retrouvé par l'équipe de Roussel M lors du diagnostic d'une leucémie aigue promyélocytaire variante [3].

La translocation (15 ; 17) (q25 ; q22) observée dans les LAP donne naissance à un transcrite qui est codé par un gène de fusion entre le gène du « retinoicacidreceptor q » (RAR q) localisé sur le chromosome 17 et le « nuclearregulatory factor gene q » (PML) localisé sur le chromosome 15. Trois points de cassure sur le gène PML ont été identifiés. Le bcr1, qui est présent dans 60 % des formes typique de LAP, bcr2 et bcr 3 qui seront associées aux formes variantes. Ce transcrite PML-RARq est la cible de l'ATRA.

Dans les LAP hyperleucocytaire, l'ATRA et la chimiothérapie sont débutés de façon concomitante afin d'éviter le syndrome de différenciation majoré par l'hyperleucocytose et l'ATRA [4]. Le facteur VII recombinant est actuellement à l'étude dans les accidents hémorragiques chez les patients présentant une LAM 3 [7].

Notre patient est décédé le lendemain de son hospitalisation. Il n'a pas pu être transféré à un service spécialisé et il n'a reçu que de l'aracytine.

CONCLUSION :

Une CIVD associée à une pancytopenie sans signe de sepsis doit faire évoquer une LAP ou LAM3. Cette dernière présente des aspects morphologiques caractéristiques qui ne doivent pas faire oublier l'existence de formes variantes. Devant la suspicion d'une LAM 3, un diagnostic rapide est nécessaire afin d'instaurer une prise en charge spécifique et efficace. Il s'agit d'une véritable urgence médicale qui impose l'instauration d'un traitement immédiat par l'ATRA et une prise en charge précoce de la coagulopathie.

RÉFÉRENCES :

- [1] Kafil A, Shamshad A, and Rana K. S Acute promyelocytic leukemia, hypogranular variant: a rare presentation. Clin pratc 18-19:1; 2011
- [2] Shaison MD.Acute promyelocytic leukemia in children. Pediatric Hematology and oncology. 15:203-206,1998
- [3] Roussel M, Malet M, SalaunV, ChezeS, TroussardX. Hétérogénicté des leucémies aigues myéloïdes avec translocation t (15 ; 17). Revue française des laboratoires 67-69 : 324 ; 2000
- [4] HuesoT, JouveS, GhoulO, SalaunV, MaletM, TroussardX. Leucémie aigue promyélocytaire : à propos d'un cas clinique. Revue francophone des laboratoires. 93-97 ; 2015
- [5] Touzart A. leucémie aigue promyélocytaire, un diagnostic d'urgence.OptionBio. 14-16:425 ; 2009
- [6] Nguyen P. Physiopathologie des thromboses lors de la LAM3. Horizons.Hemato. 65-67:7; 2017
- [7] NosariA, CaimiTM, ZilioliV, MolteniA, ManciniV, MorraE. Cerebral hemorrhage treated with novoseven in acute promyelocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 160-161: 53(1);2012

Encéphalite aigüe à *Mycoplasma pneumoniae* chez un nourrisson

Mycoplasma pneumoniae encephalitis in an infant

Khalsi.F⁽¹⁾, Cherni.R⁽¹⁾, Ben Romdhane.M⁽¹⁾, Belhadj.I⁽¹⁾, Klaa.H⁽²⁾, Kraoua.I⁽²⁾, Louati.H⁽³⁾, Smaoui.H⁽⁴⁾, Ben Chehid.A⁽⁵⁾, Boussetta.K⁽¹⁾

⁽¹⁾ Service de Médecine Infantile B, Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis

⁽²⁾ Service de neuro-pédiatrie, Institut National Mongi Ben Hamida de Neurologie

⁽³⁾ Service de radiologie, Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis

⁽⁴⁾ Service de Microbiologie, Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis

⁽⁵⁾ Service de Pédiatrie, Hôpital La Rabta

RESUMÉ

Introduction : Le Mycoplasme pneumoniae (MP) est un agent étiologique rare et grave de l'encéphalite aiguë. Cependant, la présentation clinique polymorphe et les explorations paracliniques peu spécifiques peuvent retarder le diagnostic.

Observation : Nous rapportons l'observation d'une encéphalite aigüe à MP prouvée par polymérase chain reaction dans le liquide céphalo-rachidien chez un nourrisson de 8 mois qui s'est présenté dans un tableau d'un état de mal convulsif dans un contexte fébrile avec à l'imagerie une atteinte des noyaux gris centraux. L'évolution était partiellement favorable sous traitement.

Conclusion : L'infection à MP doit être évoquée chez l'enfant devant un tableau d'encéphalite ou de méningo-encéphalite même en l'absence d'infection respiratoire associée. Un traitement probabiliste par macrolides doit être proposé en cas de forte suspicion diagnostique ou dans les formes graves.

ABSTRACT

Mycoplasma pneumoniae is an important etiologic agent of acute childhood encephalitis. However, polymorphic clinical presentation and limited laboratory findings can delay the diagnosis.

We report the case of 8-month-old boy from a consanguineous marriage admitted with convulsive status epilepticus with fever. According to the history, fever, diarrhea and vomiting started 24 hours before without respiratory symptoms.

On physical examination, the general condition of the patient was medium-bad and the conscious was lethargic, deep tendon reflexes were active and bilateral babinski was positive. The other physical examination findings were normal. There was no biologic inflammatory syndrome.

Basal ganglia lesions and widening of the Sylvian valleys were found on MRI. Polymerase chain reaction from cerebrospinal fluid was performed detecting *Mycoplasma pneumoniae*. The outcome was favorable under antibiotherapy.

Mots clés : encéphalite aigüe, mycoplasme pneumoniae, enfant

Key words : acute promyelocytic leukemia, hypogranular variant, DIVC

Auteur correspondant :

Fatma Khalsi,

E-mail : khalsif@gmail.com

INTRODUCTION :

Le caractère classique de bénignité de l'infection à mycoplasme pneumoniae (MP) doit être tempéré par la survenue possible de localisations extra-pulmonaires telles que des atteintes neuro-méningées, qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

Ces manifestations neurologiques, dont l'incidence est rare comparée à la fréquence des localisations respiratoires, surviennent de façon isolée ou peuvent être observées avant, pendant ou après les manifestations respiratoires. Elles surviennent en effet dans 5 à 10 % des cas. Les encéphalites et les méningo-encéphalites représentent l'atteinte nerveuse la plus fréquente et sont l'apanage de l'enfant de cinq à 15 ans [1].

Des inconnues persistent quant à la pathogénie de ces atteintes extra-respiratoires: invasion directe du germe, processus immunitaire à médiation cellulaire ou intrication des deux mécanismes [2].

OBSERVATION :

Un nourrisson de 8 mois, hospitalisé pour état de mal convulsif fébrile. Il est issu d'un mariage non consanguin, sans antécédents familiaux ni personnels particuliers, eutrophique avec un bon développement psychomoteur. Il a présenté 24 heures auparavant, une fièvre à 39 °C associée à une diarrhée et des vomissements. Par ailleurs, à l'anamnèse, il n'a pas été rapporté de signes d'atteinte des voies respiratoires hautes ni basses.

A l'admission, le nourrisson était léthargique, somnolent avec un score de Glasgow à 14/15, les pupilles étaient réactives et symétriques. Il avait un bon tonus axial, des réflexes ostéo-tendineux vifs et symétriques, un signe de Babinski bilatéral et un examen des paires crâniennes normal. Sa température était à 38,3 °C, la fréquence cardiaque à 140 battements par minute, la tension artérielle à 106 /64 mmHg et une saturation en oxygène à 98%. L'examen cardiaque, pulmonaire et abdominal ne révélait pas d'anomalies.

Le patient a nécessité le recours progressif à trois anticonvulsivants (diazépam, phénytoïne puis clonazépam) pour arrêter les crises convulsives puis un relais par valproate de sodium. Les crises étaient tonico-convulsives généralisées puis hypotoniques avec réversion des globes oculaires et récurrentes pendant 4 heures. Les examens complémentaires faits à l'admission montraient : des leucocytes à 23050/mm³ (polynucléaires neutrophiles 11740/mm³, lymphocytes 8440/mm³), une hémoglobine à 10,5 g/dL, des plaquettes à 586 000/mm³. Le TP était à 74 %. Les fonctions hépatique et rénale étaient normales. La C-réactive protéine était à 9,7 mg/L. la ponction lombaire ramenait un liquide clair : leucocytes 10/mm³, une protéinorachie à 0,33 g/L et une glycorachie à 2,41 mmol/L (glycémie contemporaine à 3,35 mmol/L), l'examen direct et la culture étaient négatifs. La radiographie du thorax était normale. Le nourrisson a été mis initialement sous acyclovir dans la crainte d'une méningo-encéphalite primitive en l'occurrence herpétique.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale, pratiquée dans les 48 heures, a montré : des anomalies

de signal bilatérales et symétriques à type d'hypersignal T2, hyposignal T1, avec restriction de la diffusion sans prise de contraste intéressant le noyaux gris centraux, la substance noire, et en périaqueducule au niveau des pédoncules cérébraux de la face postérieure du pont et de la substance blanche profonde sous corticale. Un important élargissement des vallées sylviennes prédominant à gauche a été aussi objectivé. Cet aspect IRM était en faveur d'une atteinte des noyaux gris centraux et évoquait en premier lieu une maladie métabolique type acidurie glutarique type 1 (Figure 1).

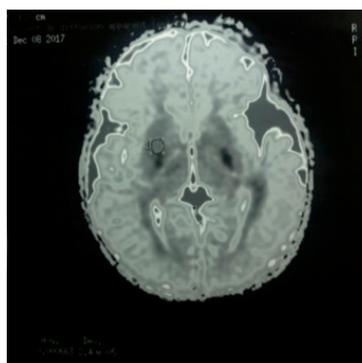


Figure 1 : Atteinte des noyaux gris centraux en hyposignal T1

Devant la non amélioration sous traitement antiviral et sous perfusion, la prise en charge a comporté successivement l'administration d'immunoglobulines polyvalentes (1gr/Kg/j pendant 2 jours) et des bolus intraveineux de Méthylprednisolone (1g/1.73m² SC/j pendant cinq jours).

Le bilan métabolique a montré une lactacidémie à 1,28 mmol/l, une ammoniémie à 54,9 μ mol/l, la chromatographie des acides aminés et acides organiques et le cycle point redox n'ont pas révélé d'anomalies. Parallèlement, la PCR de l'herpès simplex virus et des entérovirus dans le liquide céphalorachidien (LCR) est revenue négative, l'EEG était normal ;

Devant la négativité de ces explorations et la non amélioration de l'état neurologique, une PCR de Mycoplasme pneumoniae a été demandée sur le premier prélèvement de LCR revenue positive confirmant le diagnostic d'une encéphalite à Mycoplasme pneumoniae chez ce nourrisson. Un traitement par levofloxacine a été instauré pendant 2 semaines. Une amélioration partielle a été notée avec disparition de la léthargie, nourrisson conscient plus réactif mais garde une hypotonie axiale avec une hypertonie périphérique séquellaire.

DISCUSSION :

Le MP est un agent pathogène largement présent, il entraîne des infections du système respiratoire telles que la pharyngite, la trachéobronchite et la pneumonie chez les enfants [3]

Cependant, les complications extra-pulmonaires ne sont pas rares et peuvent affecter presque tous les organes. La complication extra-pulmonaire la plus fréquemment observée est l'encéphalite, mais des complications dermatologiques, musculo-squelettiques, cardiaques, hématologiques et rénales ont également

été rapportées [3]. La majorité des complications extra-pulmonaires se développent à la suite de réactions auto-immunes mais peuvent être également directement liées à l'invasion de *M. pneumoniae* [3]. L'encéphalomyélite aiguë disséminée, le syndrome de Guillain-Barré et la myélite transverse peuvent être classés comme dans l'atteinte du système nerveux central [4]. De plus, dans certaines études, MP a été décrit comme la cause la plus fréquente d'encéphalite et de méningo-encéphalite chez les enfants [5].

Il a été démontré dans une étude menée par Christis et al [6] intéressant 84 enfants infectés par le MP qu'environ 2,6 à 4,8% des patients atteints de MP présentaient des manifestations neurologiques cliniques telles qu'une encéphalite (30%), une myélite transverse (30%), une méningite (20%), atteintes des paires crâniennes (20%) une cérébellite aiguë (14%), des troubles psychiatriques (8%) et 67% des antécédents d'infection des voies respiratoires.

En ce qui concerne le diagnostic d'encéphalite à MP, les plus grandes séries publiées assez anciennes, reposent sur des tests sérologiques [5]. Les IgM apparaissent entre le 7ème et le 10ème jour de l'infection, et les IgG entre le 14ème et le 21ème jour. Néanmoins, des réponses en anticorps IgM anti MP faussement positives ont été détectées chez des patients présentant une méningo-encéphalite aiguë et une pancréatite aiguë [7]. La détection de MP dans le LCR par PCR ou par culture fournit une preuve solide de causalité [4]. Cependant, l'absence de MP dans le LCR n'exclut pas le diagnostic car l'atteinte du SNC peut être immunologiquement médiée. De ce fait, la détection de MP dans les voies respiratoires d'un patient présentant une encéphalite aiguë peut fournir une preuve de causalité. Ainsi, notre observation est originale du fait que le diagnostic d'encéphalite à MP ait été fait sur les données de la PCR dans le LCR en l'absence de signes respiratoires précédant la symptomatologie.

Le rôle de l'antibiothérapie dans la prise en charge de l'encéphalite à MP reste indéfini en raison du manque d'essais contrôlés évaluant une telle thérapie, des incertitudes concernant la physiopathologie de l'atteinte du système nerveux central et du faible nombre d'enfants traités.

L'antibiothérapie a été associée à une amélioration clinique dans certains cas d'encéphalite à MP, mais pas dans d'autres [4]. En fait, la présence d'une médiation immunologique dans certains cas d'encéphalite à MP peut rendre le traitement antibiotique inefficace. Si elle est décidée, l'antibiothérapie repose sur des molécules actives sur MP et à diffusion méningée efficace : macrolides, fluoroquinolones, doxycycline voire même chloramphénicol selon certains auteurs [8]. Parmi les macrolides, la clarithromycine aurait une diffusion suffisante et pourrait agir par son effet anti-infectieux mais aussi par une action suppressive supposée sur certaines cytokines proinflammatoires [9].

Jusqu'à nos jours, l'efficacité de l'antibiothérapie dans l'encéphalite à MP est encore incertaine. Il n'a pas aussi été prouvé que le traitement d'une infection respiratoire précédant l'encéphalite puisse prévenir l'atteinte

du SNC, cependant les corticostéroïdes ont prouvé un effet bénéfique dans certaines études [9].

Des séquelles neurologiques à long terme ont été documentées chez la moitié des cas comme dans notre observation [4]. La mortalité peut atteindre 9% des cas [9].

CONCLUSION :

Le MP est une cause relativement rare d'encéphalite aiguë chez l'enfant mais potentiellement fatale. Le diagnostic est souvent difficile en l'absence d'orientation épidémique, il repose sur la sérologie et la PCR dans le LCR, qui peuvent confirmer le diagnostic. L'antibiothérapie n'a pas encore prouvé son efficacité mais elle doit être envisagée en cas de forte suspicion ou dans les cas graves d'encéphalite. Malgré une prise en charge bien conduite, des séquelles neurologiques peuvent se voir dans environ la moitié des cas.

RÉFÉRENCES :

- [1] Jacquin A, Caillier-Minier M, Brécard S, Contegal F, Vion P, Minier D. Encéphalite à *Mycoplasma pneumoniae* chez une patiente adulte. *Rev Neurol*. 2011; 167:638-44.
- [2] J.-M. Gamier *, G. Nol, K. Retornaz, P. Blanc, P. Minodier. L'infection extrapulmonaire à *Mycoplasma pneumoniae*. *Archives de pédiatrie*. 2005; 12: 2-6.
- [3] Ken B. Waites, Deborah F. Talkington. *Mycoplasma pneumoniae* and Its Role as a Human Pathogen. *CLIN. MICROBIOL. REV.* 2004 ; 17 (4) :697-728
- [4] Bitnun A. et al. *Mycoplasma pneumoniae* Encephalitis. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*. 2003; 14(2): pp 96-107.
- [5] Kolski H et al. Etiology of Acute Childhood Encephalitis at The Hospital for Sick Children, Toronto, 1994-1995. *Clinical Infectious Diseases*. 1998; 26:398-409
- [6] Christie LJ et al. Pediatric Encephalitis: What Is the Role of *Mycoplasma pneumoniae*? *PEDIATRICS* .2007; 12 (2) : 305-13.
- [7] LEINIKKI PO et al. Immunoglobulin M Antibody Response Against *Mycoplasma pneumoniae* Lipid Antigen in Patients with Acute Pancreatitis. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*.1978 : 113-118
- [8] Ficko C. et al. Méningo-encéphalite aiguë à *Mycoplasma pneumoniae* de l'adulte traitée avec succès par lévofloxacine. *La Revue de médecine interne*. 2015 ; 36(1) :47-50.
- [9] Daxboeck F, Blacky A., Seidl R, Krause R., Assadian O. Diagnosis, Treatment, and Prognosis of *Mycoplasma pneumoniae* Childhood Encephalitis: Systematic Review of 58 Cases. *Journal of Child Neurology* .2004 ; 19(11) :865-871.

La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada : à propos d'un patient tunisien

Fitouri.Z ⁽¹⁾, Guedri.R, Malek ⁽²⁾, Kharfi.M ⁽³⁾, Essaddam.L ⁽¹⁾, Ben Mansour.A ⁽¹⁾,
Mattoussi.N ⁽¹⁾, Ben Becher.S ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Service de pédiatrie infantile urgence et consultations externes hôpital d'enfants de Tunis.

⁽²⁾ Service d'ophtalmologie institut Hédi Rais de Tunis

⁽³⁾ Service de dermatologie hôpital Charles Nicolle Tunis

RESUMÉ

Introduction : La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada est une maladie systémique associant des manifestations oculaires, neurologiques, audio-vestibulaires et cutanées. Elle atteint rarement les enfants. Nous rapportons l'observation clinique d'un enfant présentant un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Observation : Il s'agit d'un garçon âgé de 13 ans qui a été adressé du service d'ophtalmologie pour une baisse bilatérale de l'acuité visuelle avec douleur oculaire bilatérale en rapport avec une panuvéite bilatérale, céphalées et lésions d'hypopigmentation cutanée. L'examen clinique a objectivé un vitiligo et une poliose. Le diagnostic de Vogt-Koyanagi-Harada a été posé et le patient a eu 3 bolus de Solumédrol puis relais par corticothérapie par voie orale. L'évolution initiale sous traitement a été favorable avec amélioration de l'acuité visuelle et stabilisation du processus inflammatoire au bout de trois mois. La durée totale de corticothérapie est de 15 mois. Cependant, l'uvéite a rechuté une fois au cours de l'évolution.

Conclusion : Ce cas illustre les principales caractéristiques cliniques et évolutives du syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Cette maladie pose des problèmes de prise en charge thérapeutique multidisciplinaire (dermatologue, ophtalmologiste) pour un diagnostic rapide et un traitement précoce. Le pronostic visuel peut être compromis vu la possibilité des rechutes de l'uvéite.

ABSTRACT

Introduction : Vogt-Koyanagi-Harada syndrome is rare, inflammatory disease with manifestations affecting the ocular, central nervous, audio-vestibular, and integumentary systems. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome is less frequent in children. We report an infant case.

Observation : The patient was 13 years old, which the Vogt Koyanagi syndrome was diagnosed in front of a decrease in the visual acuity and ocular pain, in relation with panuveitis, vitiligo and poliosis. His panuveitis was treated initially by intravenous corticotherapy three times daily and then by oral corticotherapy, during almost 15 months. The uveitis received one time.

Conclusion : This case samples the principal clinic and evolutiv characteristics of this disease. Its pose a therapeutic problem in various disciplines for a rapid diagnosis and recent treatment. The visual prognosis may be compromised by the recidive of uveitis.

Mots clés : maladie de Vogt-Koyanagi-Harada- maladie auto-immune-uvéite.

Key words : Vogt-Koyanagi-Harada syndrome- autoimmunity -uveitis.

INTRODUCTION :

La maladie de Harada, ou syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (ou uvéoméningite) est une maladie systémique, inflammatoire, rare et d'origine inconnue, qui semble plus fréquente dans certains groupes ethniques (japonais, brésiliens) (1) ; Il ne semble pas exister de prédominance de sexe. L'affection est considérée comme d'origine immunitaire avec, chez les japonais, une prédominance du groupe HLA-DR4. L'affection survient habituellement chez l'adulte jeune (2).

OBSERVATION :

Il s'agit du garçon Bilel K. âgé de 13 ans de race blanche sans antécédents pathologiques familiaux ni personnels particuliers issu d'un mariage consanguin de 1er degré, scolarisé.

La symptomatologie remonte à 6 mois par l'apparition de douleurs orbitaires avec rougeur et flou visuel. Un traitement local par corticoïdes pendant trois mois lui a été prescrit par un ophtalmologiste. Des céphalées ainsi que des lésions dyschromiques à type de vitiligo étaient d'apparition concomitante à cette symptomatologie oculaire avec une extension progressive à tout le corps, un traitement corticoïde par voie générale a été démarré devant la panuvéite bilatérale et devant la persistance de la douleur oculaire il nous a été adressé pour complément de prise en charge. L'examen clinique trouvait alors ; un garçon eutrophique (P=37,5 Kg [M, -1DS], taille= 149 cm [M,-1DS]), constantes hémodynamiques stables, poliose au niveau du cuir chevelu (figure 1), rougeur oculaire bilatérale avec à l'examen ophtalmologique une panuvéite bilatérale avec synéchies iridiennes bilatérales, pupilles non dilatables.



Figure 1 : poliose au niveau des cils, des cheveux.

A l'échographie ; Epaissement choroïdien bilatéral sans décollement rétinien. L'examen cutané trouve une quarantaine de tâches achromiques de forme ovale allant de 2 à 20 mm de diamètre au niveau du visage, tâches de 5 mm de diamètre au niveau du thorax, quelques tâches au niveau scrotal et coccygien atteignant le pli interfessier (figure 2). L'examen neurologique est normal en particulier pas de syndrome méningé et /ou vestibulaire.



Figure 2 : tâches achromiques correspondant au vitiligo

Le reste du bilan biologique a montré un bilan viscéral normal avec créat à 45 $\mu\text{mol/l}$, ASAT/ALAT=21/24 U/L, la ponction lombaire à 1 élément blanc/mm³, avec albuminorrachie à 0,2 g/l et glucorachie à 0,64 g/l, l'hémogramme avec des GB à 8500, la CRP est 0,1 mg/l et la VS à 5 mm à la 1ere heure. Le bilan étologique de l'uvéite a comporté par ailleurs une sérologie de Wright négative, un bilan immunologique AAN et facteur rhumatoïde négatifs. Les sérologies virales herpès, cytomégalovirus, EBV étaient ceux d'une immunité ancienne, ainsi que la sérologie de la Toxoplasmose et de Lyme. La recherche de BK et l'IDR sont revenues négatifs. L'audiométrie était normale.

Le syndrome de Vogt Koyanagi Harada sans méningite ni atteinte auditive a été posé devant la panuvéite, le vitiligo et la poliose, le patient a été mis sous corticothérapie générale (initialement 3 bolus de Méthylprednisolone à 1g/1,73 m² trois jours de suite puis relais par prednisone 1mg/kg/j soit 12 cp pendant 1mois puis dégression progressive jusqu'à une dose quotidienne de 0,3 mg/kg/j au bout de 9 mois pour arrêter le traitement au bout de 1 an 3 mois) qui a contrôlé l'inflammation oculaire bilatérale (acuité visuelle corrigée à 8/10 œil droit, 6,3 /10 œil gauche, au fond d'œil quelques tâches de dépigmentation, tyndall = 0).\$

Il a eu 1 rechute minime d'uvéite sous forme d'un tyndall à 1 croix cette rechute a été traitée par traitement local à base de corticoïdes et d'atropine. L'évolution ultérieure a été marquée par l'installation d'une dépression alors qu'on commençait à dégresser les corticoïdes.

La durée totale du traitement corticoïde a duré 15 mois. Il a nécessité une prise en charge par les psychiatres, avec des séances de psychothérapie et un traitement antidépresseur, la dépression était jugée réactionnelle à sa maladie. L'enfant garde une mauvaise image de soi à cause de l'atteinte cutanée.

DISCUSSION :

Le syndrome de VKH a été décrit la première fois en 940-1010 après JC par Ali-ibn-Isa, un ophtalmologue. Puis décrit indépendamment par Vogt en 1906, Harada en 1926 et Koyanagi en 1929. En 1932, Babel a classé le syndrome sous le nom de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

La maladie de Harada ou syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada est une uvéo-méningo-encéphalite qui touche principalement les populations asiatiques et les ethnies mélanodermes.

Cette pathologie est rare chez les caucasiens. Au Japon, elle représente près de 8% des uvéites, sans prépondérance nette d'un sexe. Cette pathologie est caractérisée par son caractère récidivant (3). La maladie survient entre 20 et 50 ans, et atteint plus volontiers des sujets pigmentés.

L'atteinte de l'enfant est exceptionnelle (6), la série de Tabbara et al. en Arabie Saoudite (7) est la plus importante et comporte 13 cas pédiatriques de syndrome de VKH dont il fait l'analyse et la comparaison avec la forme de l'adulte (6), la série de Laghmari comporte 2 cas pédiatriques sur 30 adultes sur une période de 7 ans (6).

L'origine de cette maladie est encore inconnue, mais on suspecte une maladie auto-immune qui se développerait sur un terrain génétique prédisposant. Il semble exister une réaction immunologique cellulaire, contre les mélanocytes. Des auto-anticorps ont été retrouvés dans la rétine, mais on ne sait pas s'ils sont la cause de la maladie, ou un simple phénomène associé à l'inflammation. Chez les japonais et les chinois, une prédominance HLA-DR4 et HLA-Dw53 a été notée chez ces patients assez jeunes. Des études génétiques japonaises ont montré une association forte du VKH avec le HLA-DR4 et Dw53. Des cas familiaux sont parfois rencontrés, ce qui renforce l'idée d'une sensibilité génétique importante. Notre patient est issu d'un mariage consanguin sans cas index rapporté.

Les mélanocytes sont des cellules originaires de la crête neurale et vont former la peau, les méninges, la rétine, l'uvée, la cochlée et le labyrinthe. Toute maladie dirigée contre eux va donc altérer différents organes, la peau, l'oeil, l'oreille et le système nerveux (4). La maladie de Harada a plusieurs manifestations cliniques qui peuvent être groupés en 4 phases:

La phase prodromique :

appelée aussi phase méningée, durant cette phase le patient peut présenter des céphalées, une fièvre et un syndrome méningé, parfois, on peut avoir une confusion mentale, une photophobie et une surdité de transmission ; ces derniers peuvent se voir à n'importe quelle phase.

A l'examen du LCR, on a une pleiocytose.

La phase uveitique :

Quelques jours après la première phase, le patient présente une baisse brutale de l'acuité visuelle, généralement bilatérale.

L'examen montre :

- une uvéite postérieure importante.
- parfois une uvéite antérieure et/ou des nodules iriens.
- L'angiographie fluorescéinique met en évidence "un retard de perfusion inhomogène de la choroïde, une fluorescence tardive, des zones de décollement séreux et une fluorescence punctiforme en têtes d'épingles très caractéristiques" (Cohen et Quentel).

La phase de convalescence :

Cette phase est caractérisée par les atteintes dermatologiques, on assiste à une dépigmentation tégumentaire et uvéale, avec une alopécie, une poliose et un vitiligo. Le vitiligo péri limbique ou signe de Sugiura est souvent le premier signe de dépigmentation.

Au niveau du fond d'oeil, on décrit une dépigmentation choroïdienne avec un aspect en "coucher de soleil incandescent".

Des signes auditifs sont fréquents à ce stade à type de surdité de transmission.

La phase de récurrence :

On assiste à une chronicité des poussées, des épisodes d'uvéites antérieures et parfois une baisse de la vision, la rétine étant altérée par les soulèvements itératifs. On peut voir apparaître des néo vaisseaux choroïdiens, un glaucome ou une cataracte secondaire. L'angiographie montre généralement des effets fenêtré avec une hyper fluorescence hétérogène. Notre patient est au stade de récurrence, il n'a pas cependant de surdité de transmission, ni de méningite, il n'a pas développé de glaucome ou de cataracte secondaire à son uvéite.

Compte tenu de la variabilité des manifestations de la maladie de Harada, la Société Américaine des Uvéites a adopté en 1978 les critères diagnostiques suivants :

1) L'absence d'histoire clinique de traumatisme ou de chirurgie oculaire.

2) L'association d'au moins 3 parmi ces 4 critères :

- Une iridocyclite chronique bilatérale.
- Une uvéite postérieure.
- Atteinte neurologique et/ou méningée avec atteinte des paires crâniennes, atteinte du système nerveux central, une pleiocytose à l'examen du LCR.
- Atteinte cutanée à type d'alopécie de poliose ou de vitiligo.

Dans la plupart des cas le diagnostic est clinique (3).

Dans notre observation, 3 critères sont réunis en plus de l'absence de traumatisme et de chirurgie oculaire.

Ces critères ont fait l'objet d'une révision afin d'établir une meilleure démarche diagnostique en 2001 (tableau 1).

Tableau I : Comparaison des critères diagnostiques pour le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

	1978 : AUS	2001 : ICN
Antécédents ophtalmologiques	Absence de traumatisme ou de chirurgie oculaire. Absence d'argument en faveur d'une autre étiologie	Absence de traumatisme ou de chirurgie oculaire. Absence d'argument en faveur d'une autre étiologie
Atteintes ophtalmologiques	UP	Bilatérale - Précoce : Choréïdite ± UA (FO, AF, échographie B) ou - Tardive : Dépigmentation + Pseudo nodules de Dlen Fuchs, migrations pigmentaires, UA récidivante ou chronique
	UA chronique bilatérale	
Atteinte neurologique et ORL	Syndrome méningé, PL Acouphènes Hypoacousie	Syndrome méningé, ± PL Acouphènes
Atteinte dermatologique	Alopécie, poliose Vitiligo	Alopécie, poliose Vitiligo
UA : uvéïte antérieure, UP : uvéïte postérieure, AF : angiographie à la fluorescéine, PL : ponction lombaire.		

La corticothérapie est le traitement essentiel du syndrome de VKH. Elle doit être précoce et massive. Certains auteurs conseillent une corticothérapie orale à 80-100 mg par jour (1). D'autres préfèrent des schémas plus proches du traitement des scléroses en plaques : des bolus intraveineux de corticoïdes de 500 mg ou supérieurs à 1 g par jour pendant 3 jours, suivis d'une corticothérapie orale à 1 mg/kg/jour très lentement dégressive (4). Les bolus pourront être éventuellement répétés si nécessaire. Dans tous les cas, le traitement per os doit être maintenu pendant plus de 6 mois. En effet, les récurrences inflammatoires oculaires, en dehors de l'uvéïte antérieure chronique, apparaissent le plus souvent avant 6 mois (52 p. 100) et une diminution trop précoce de la corticothérapie serait un facteur de récurrences (1). Il ne faudra pas hésiter à proposer des bolus itératifs de méthylprednisolone, à doses croissantes (jusqu'à 1 g/24 h) en cas de réponse partielle de la corticothérapie, avant de recourir à un traitement immunosuppresseur.

Un recours aux immunosuppresseurs tel que l'infliximab, s'avère nécessaire, vu la fréquence des récurrences et/ou de la corticorésistance (10, 11). Dans la série de Guenon, le recours aux immunosuppresseurs a été nécessaire dans 56 % des cas, en raison, soit d'une corticodépendance (33 %), d'une corticorésistance (33 %) ou instaurés d'emblée (33 %) devant une forme jugée sévère de la maladie (5).

Les immunomodulateurs (interféron- α) semblent représenter une alternative séduisante aux immunosuppresseurs dans les formes corticodépendantes ou corticorésistantes, mais des études complémentaires sont nécessaires avant de conclure et sont plutôt indiquées pour les adultes.

Les formes de l'enfant (début avant 14 ans) sont de mauvais pronostic avec une acuité visuelle finale inférieure à 1/10 dans 60% des cas (contre 25% des formes récidivantes de l'adulte) (7,8, 9).

Devant l'absence de consensus international, plusieurs combinaisons thérapeutiques peuvent se faire, une association cyclosporine, corticoïdes et azathioprine a stabilisé la vision chez une fille de 9 ans alors qu'utilisé seuls, ces traitements respectifs n'ont pas donné de résultats concrets (12,13).

Les complications ophtalmologiques à long terme sont multiples et font le pronostic essentiel de la maladie. Le glaucome (16 à 45 %), l'uvéïte antérieure chronique (43%) et la cataracte (36 à 42%) sont les complications ophtalmologiques les plus fréquentes.

CONCLUSION :

Le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada très rare chez l'enfant avec un pronostic oculaire réservé qui dépend de la précocité du diagnostic et la mise en route du traitement corticoïde. La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire. Un traitement par corticoïdes peut être suffisant mais dans certains cas, un recours aux immunosuppresseurs s'avère nécessaire. Cependant, le traitement reste non codifié dans la littérature internationale.

RÉFÉRENCES :

- [1] F. Blanc, M. Fleury, V. Talmant, N. Deroide, J. Szwarcberg, C. Tranchant, Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Rev Neurol (Paris) 2005; 161: 11, 1079-1090
- [2] Khairallah M., BenYahia S., Ladjimi A., Messaoud R., Zaouali S., Jenzri S., Attia S. Etiologies des Uveïtes postérieures et des panuveïtes au centre hospitalouniversitaire de Monastir, Tunisie. Bull. Soc. belge Ophtalmol., 2004. 292 : 37-41.
- [3] Zaghouni.H, Hamdi.I, Bakir.D, Khelifa.M*, Amara.H, Kraiem.Ch. Service d'imagerie médicale Farhat Hached Sousse-Tunisie. Une cause rare d'uvéoméningite :La maladie de Vogt Koyanagi Harada : Apport de l'IRM. Poster électronique NR 42
- [4] Touitou V, Escande C, Bodaghi B et al. !prise en charge diagnostique et thérapeutique du syndrome de vogt koyanagi harada. J Fr. Ophtalmol., 2005 ; 28, 1, 9-16.
- [5] J.-M. Guenoun, C. Parc, R. Dhote, A.P. Brezin . Le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada : aspects cliniques, traitement et suivi à long terme dans une population caucasienne et africaine. J Fr. Ophtalmol., 2004; 27, 9, 1013-1016
- [6] M. Laghmari, A. Karim, W. Ibrahimy, N.H. Essakalli, Z. Mohcine. Le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada chez l'enfant À propos de deux cas. J Fr. Ophtalmol., 2002; 25, 6, 636-640

- [7] Tabarra KF, Chavis PS, Freeman WR. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in children compared to adults. *Acta Ophthalmol Scand*,1998;76:723-6.
- [8] Laghmari M, Karim A, Guedira K et al. Les uvéites de l'enfant a propos de 20 cas. *J Fr Ophtalmol*. 2003 ; 26 ;6 : 609-613.
- [9] Cunningham ET Jr, Demetrius R, Frieden IJ, et al. Vogt Koyanagi Harada syndrome in a 4 year old child.*Am J Ophtalmol*. 1995 ; 120, 5, 675-7.
- [10] Moorthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt Koyanagi Harada syndrome.*Surv Ophthalmol*.1995 ; 39 :265-92
- [11] Wang Y, Gaudio PA. Infliximab therapy for 2 patients with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008 ;16, 4:167-71.
- [12] Berker N, Ozdamar Y, Soykan E, Ozdal P, Ozkan SS. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in children: report of a case and review of the literature. *Ocul Immunol Inflamm*. 2007;15 4:351-7.
- [13] Mikou O, Chiheb O, Zouhair K, et al. Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada : 3 cas *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2000, 127, 3, 282-284 (12 ref.)

Association rare de diabète type 1, de maladie de Basedow et d'urticaire chronique chez l'enfant

Rare association of type 1 diabetes, Graves' disease and chronic urticaria in children

Khlayfia.Z, Ouerda.H, Esseghaier.S, Bouaicha.ED, Dridi.Y, Fetni.I, Selmi.I, Azzabi.O, Halioui.S, Siala.N, Maherzi.A

Service de Pédiatrie, CHU Mongi Slim La Marsa, Tunisie

RÉSUMÉ

Introduction : Le diabète de type 1 de l'enfant peut être associé avec une ou plusieurs maladie(s) auto-immune(s). Les maladies auto-immunes les plus fréquemment associées au diabète de type 1 sont la thyroïdite et la maladie cœliaque. Leur dépistage systématique est justifié au cours du suivi des enfants et des adolescents ayant un diabète de type 1 du fait de la fréquence élevée des formes infra-cliniques.

Observation : Fille âgée de 14 ans, aux antécédents d'urticaire chronique mal suivi, sans antécédents d'auto-immunité dans la famille à part un syndrome sec chez la tante, a été admise dans notre service pour perte de connaissance et irritabilité inhabituelle. L'interrogatoire a révélé la notion d'amaigrissement non chiffré et de syndrome polyuro-polydipsique. L'examen à l'admission a trouvé une glycémie au doigt « high » avec glycosurie et acétonurie à 3 croix, un bon état d'hydratation, un goitre thyroïdien homogène et une exophtalmie. Le diagnostic de cétose diabétique inaugurale était retenu devant une glycémie à 32mmol/l avec acétonurie sans acidose. La patiente a été alors mise sous 1UI/Kg d'analogues d'insuline avec stabilisation rapide de son cycle glycémique. L'HbA1C était à 11,5%. Seuls les Anticorps anti GAD étaient positifs. Une urticaire généralisée et répondant mal aux antihistaminiques a été objectivée pendant l'hospitalisation. Par ailleurs le bilan thyroïdien a révélé une hyperthyroïdie (FT4=41,1 pmol/l, TSH=0.009 µU/ml). Devant ce terrain d'auto-immunité, nous avons suspecté une thyroïdite auto-immune et nous avons recherché les anticorps antithyroïdiens et anti-récepteurs de la TSH qui était négatifs au bilan initial. Néanmoins, l'échographie cervicale et la scintigraphie qui a objectivée un goitre de fixation assez homogène et intense, étaient compatibles avec le diagnostic de maladie de Basedow. La patiente a été alors mise sous Thiamazole (Thyrosol®) et Propranolol (Avlocardyl®). Mais la stabilisation de l'hyperthyroïdie était difficile avec des rebonds à la réduction des doses d'attaque de Thyrosol®.

Conclusion : La fréquence élevée des maladies auto-immunes au cours du diabète de type 1, pouvant parfois entrer dans le cadre de polyendocrinopathies, incite à les dépister dès la découverte de la maladie. Ceci permet une prise en charge précoce et adaptée évitant ainsi les complications.

ABSTRACT

Introduction : Child's type 1 Diabetes mellitus(DT1) may be associated with one or more autoimmune disease (s). The most common autoimmune diseases associated with type 1 diabetes are thyroiditis and celiac disease. Their routine screening is justified during the follow-up of children and adolescents with type 1 DT1 because of the high frequency of subclinical forms.

Observation : A 14-year-old girl with a history of chronic urticaria, with no history of autoimmunity in the family other than a dry syndrome at aunt, was admitted to our department for unconsciousness and unusual irritability. The interrogation revealed the notion of unquenchable weight loss and polyuropolydipsogenic syndrome. The admission examination found glycemia high with 3-cross glycosuria and acetonuria, a good hydration state, a consistent thyroid goiter and exophthalmia. The diagnosis of inaugural diabetic ketosis was retained in the presence of 32mmol / l blood glucose with acetonuria without acidosis. The patient was then put under 1 IU / kg of insulin analogues with rapid stabilization of her glycemic cycle. HbA1C was 11.5%. Only anti GAD Antibodies were positive. Generalized urticaria, which responds poorly to antihistamines, was objectified during hospitalization. In addition, the thyroid assessment revealed hyperthyroidism (FT4 = 41.1 pmol / l, TSH = 0.009 µU / ml). we sus-

pected autoimmune thyroiditis and we looked for antithyroid and anti-TSH receptor antibodies that were negative in the initial assessment. However, the cervical ultrasound and the scintigraphy which objectified a goitre of homogeneous and intense fixation, were compatible with the diagnosis of Graves' disease. The patient was then put on Thiamazole (Thyrosol®) and Propranolol (Avlocardyl®). But the stabilization of hyperthyroidism was difficult with rebounds at reducing the doses of Thyrosol®.

Conclusion : The high frequency of autoimmune diseases during DT1, which can sometimes be part of polyendocrinopathies, encourages us to detect them as soon as the disease is discovered. This allows early and adapted management avoiding complications.

Mots clés : Diabète de type 1 ; Maladie de Basedow ; Enfant ; Urticaire ; Maladies auto-immunes.

Keywords : Diabetes mellites, type 1 ; Graves disease ; Child ; Urticaria ; Autoimmune diseases.

INTRODUCTION :

Le diabète de type 1 de l'enfant peut être associé avec une ou plusieurs maladie(s) auto-immune(s). Les maladies auto-immunes les plus fréquemment associées au diabète de type 1 sont la thyroïdite et la maladie coeliaque. Leur dépistage systématique est justifié au cours du suivi des enfants et des adolescents ayant un diabète de type 1 du fait de la fréquence élevée des formes infra-cliniques.

OBJECTIF :

Etudier les paramètres cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs d'un cas de DT1 associé à une de maladie de Basedow et un urticaire chronique chez une adolescente suivie au service de pédiatrie du CHU Mongi Slim La Marsa, Tunisie.

OBSERVATION :

Fille âgée de 14 ans, aux antécédents d'urticaire chronique mal suivi d'étiologie non déterminée, sans antécédents d'auto-immunité dans la famille à part un syndrome sec chez la tante, a été admise dans notre service pour perte de connaissance et irritabilité inhabituelle. L'interrogatoire a révélé en dehors de l'irritabilité et de la perte de connaissance, la notion d'amaigrissement non chiffré, une polyphagie et un syndrome polyuro-polydipsique évoluant depuis un mois. La perte de connaissance n'est survenue qu'une seule fois dans un contexte de contrariété. L'examen à l'admission a trouvé une adolescente apyrétique qui pesait 40 kg (-1,8 DS) et qui avait une taille de 1,63cm (+1DS), sa glycémie au doigt était « high » avec à la bandelette réactive urinaire : une glycosurie à 4 croix et une acétonurie à 3 croix. La patiente avait un bon état d'hydratation, un goitre thyroïdien homogène non douloureux non compressif (Figure 1), une exophtalmie, une Tension Artérielle normale à 120/70 mmHg, une tachycardie avec une fréquence car-

diacque à 108 battements par minutes, une fréquence respiratoire à 20 cycles par minutes et un examen neurologique sans anomalie. Par ailleurs, le reste de l'examen était sans anomalie.



Figure 1 : Goitre découvert à l'examen clinique

A la biologie nous avons trouvé : Une urée sanguine à 5,3 mmol/l, une créatinémie à 35 mmol/l, une glycémie à 32mmol/l, un Gaz de sang artériel : ph=7,41 ; HCO₃⁻=19,5 mm ; PCO₂=30,2 mmHg ; PaO₂=143,8 mmHg, ASAT=26UI/L, ALAT=22UI/L NFS : GB=7170 éléments/mm³ ; Hémoglobine=12,6 g/dl ; plaquettes=246000 éléments/mm³. Le diagnostic de cétose diabétique inaugurale était retenu devant la glycémie à 32mmol/l avec acétonurie sans acidose. La patiente a été alors mise sous 1UI/Kg d'analogues d'insuline avec stabilisation rapide de son cycle glycémique. Les autos anticorps du diabète ont été demandés. Seuls les Anticorps anti GAD étaient positifs. L'HbA1C était à 11,5%. Par ailleurs devant l'irritabilité, le goitre, l'exophtalmie et la tachycardie, un bilan thyroïdien a été demandé révélant une hyperthyroïdie (FT4=41,1 pmol/l, TSH=0.009 µU/ml). Devant ce terrain d'auto-immunité, nous avons suspecté une thyroïdite auto-immune et nous avons recherché les anticorps antithyroïdiens et anti-récepteurs de la TSH qui était négatifs. Néanmoins, l'échographie cervicale qui a montré un goitre hétérogène hyper vascularisé (Figure 2)

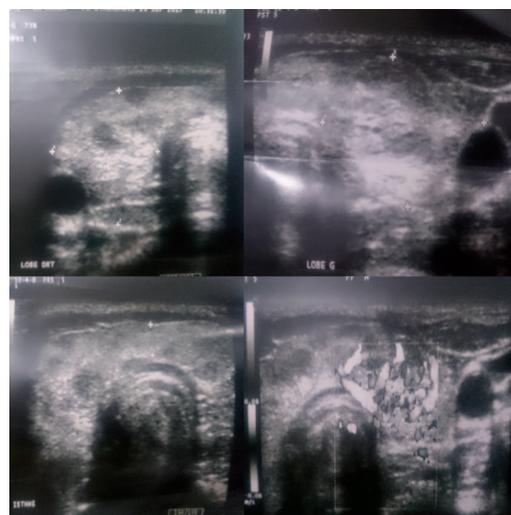


Figure 2 : Goitre hétérogène hyper vascularisé évoquant une maladie de Basedow

et la scintigraphie qui a objectivée un goitre de fixation assez homogène et intense, étaient compatibles avec le diagnostic de maladie de Basedow (figure 3).

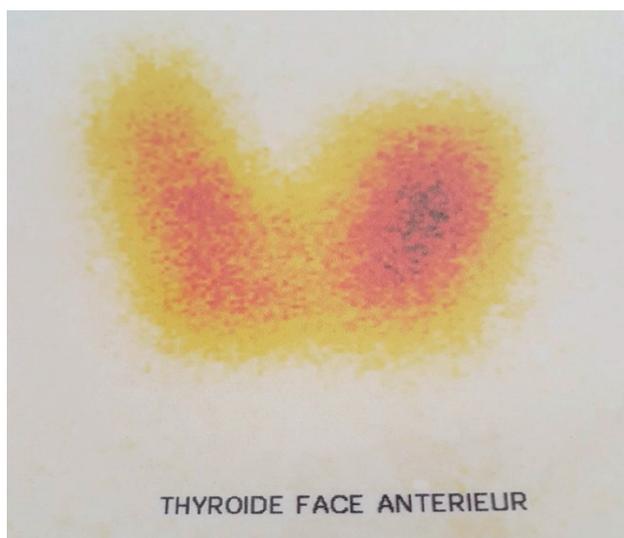


Figure 3 : Goitre de fixation assez homogène et intense évoquant une maladie de Basedow

Par ailleurs, nous avons complété par : Un examen ophtalmologique qui était sans anomalie en dehors de l'exophtalmie, un ECG qui a montré une tachycardie sinusale, une échographie cardiaque qui était normale et une sérologie de la maladie coéliqua qui était négative. La patiente a été alors mise sous dose de charge de Thiamazole : Thyrosol® à la posologie de 20 mg/ jour (0,45mg/Kg/jour) pendant 4 semaine (délai de normalisation du bilan thyroïdien) tout en surveillant les effets indésirables du traitement (surtout hépato toxicité et myélotoxicité) par la pratique hebdomadaire d'une NFS et d'un bilan hépatique complet. Devant la tachycardie, nous avons associé aux antithyroïdiens du Propranolol : Avlocardyl® à la posologie de 40mg×2/ jours (2mg/kg/jour) pendant 2 semaines. Une fois l'euthyroïdie obtenue (FT4=19 pmol/l, TSH=0.52 µU/ml) après un mois de traitement, les dose de Thyrosol® ont été réduite progressivement jusqu'à la dose de 5 mg/Jours. Mais la stabilisation de l'hyperthyroïdie était difficile avec des rebonds à la réduction des doses d'attaque de Thyrozol® nécessitant le maintien d'une dose relativement élevée de Thyrosol® à 10 mg/jour. Un deuxième bilan à la recherche des anticorps antithyroïdiens et anti-récepteurs de la TSH a été redemandé et il est revenu légèrement positif pour les anticorps anti-thyroperoxydase à 10 UI/ml (Valeurs normale<8UI/ml) et pour les anticorps anti-récepteurs de la TSH à 2,05 UI/l (Valeurs normale<1,75UI/l). Cependant, en insistant sur l'observance thérapeutique auprès des parents et de l'adolescente nous avons pu ultérieurement maintenir une euthyroïdie avec des dose de Thyrosol® de 5mg/j sans effets indésirables et avec un bon équilibre du diabète (HbA1C= 7,3%; FT4=14 pmol/l, TSH=0.67 U/ml) avec un recul de 1 an. Par ailleurs, une urticaire généralisée et répondant mal aux antihistaminiques a été objectivée pendant l'hospitalisation et son étiolo-

gie n'a pas pu être déterminée. Cependant l'évolution de cette urticaire a été marquée par l'absence de récursive après stabilisation de l'hyperthyroïdie.

DISCUSSION :

Le diabète sucré de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune, causée par la destruction des cellules β pancréatiques productrices d'insuline [1]. La nature auto-immune du DT1 a été démontrée grâce à la détection des autoanticorps contre les cellules des îlots pancréatiques suite à leur infiltration par les lymphocytes T, Les cellules B et les macrophages [1]. Les maladies auto-immunes les plus associées au DT1 chez l'enfant sont les dysthyroïdie auto-immunes, la maladie coéliqua et les maladies gastriques auto-immunes [1]. Ces maladies auto-immunes peuvent faire partie d'une poly-endocrinopathie, défini comme un trouble fonctionnel de deux ou plusieurs glandes endocrines [1, 2]. Dans notre cas le diabète de type 1 a été associé à une hyperthyroïdie (probablement une maladie de Basedow). En effet, les hyperthyroïdies représentent environ 15 % des pathologies thyroïdiennes de l'enfant, la maladie de Basedow (Graves' disease) en étant l'étiologie la plus fréquente [2]. Cliniquement, les enfants présentant une hyperthyroïdie peuvent présenter une agitation psychomotrice, des difficultés de concentration avec classiquement un infléchissement scolaire, des bouffées de chaleur avec sudation excessive, une hyperphagie sans prise de poids (voire avec amaigrissement), une vitesse de croissance staturale accélérée, un transit accéléré, des palpitations, ainsi que des anomalies ophtalmologiques (rétraction de la paupière supérieure, élargissement des fentes palpébrales ou yeux globuleux, allant rarement jusqu'à l'exophtalmie décrite chez l'adulte [2,3]. À l'examen clinique, on peut retrouver un goitre généralement diffus, homogène avec un thrill, une hypertension artérielle, une tachycardie sinusale, voire un souffle fonctionnel d'insuffisance mitrale [2, 3]. Notre patiente présentait certains de ces signes tel que l'irritabilité, l'amaigrissement, la tachycardie... Mais du fait que la plus part de ces symptômes soient non spécifiques et commun à l'hyperthyroïdie et au DT1, cela rend parfois le diagnostic difficile surtout dans les cas d'hyperthyroïdie frustré où les signes spécifique de l'hyperthyroïdie (Exophtalmie et goitre) peuvent manquer et où seul le dépistage systématique des dysthyroïdie chez tous diabétique de type 1 permet de les détecter. Pour notre patiente, ce qui a facilité la détection de sa dysthyroïdie est le fait qu'elle présentait une exophtalmie et un goitre évocateurs de maladie de Basedow au moment de la découverte de son DT1. En effet, C'est une maladie rare, qui survient chez 0,02 % des enfants (1/5000), ce qui représente entre 0,1 et 3/100 000 personnes par an. Elle touche principalement les filles, avec un pic d'incidence entre 10 et 15 ans [2]. Elle consiste en un infiltrat lymphocytaire de la thyroïde par des anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH, qui vont l'activer de façon permanente [2,4]. On peut également retrouver d'autres autoanticorps tels que les anti-TPO ou les anti-thy-

roglobulines de manière aspécifique [2,4]. Les anticorps anti-récepteurs de la TSH sont les anticorps spécifiques de la maladie de Basedow. Ils sont détectés chez la plupart des patients, avec des titres très variables. Dans de très rare cas ces anticorps peuvent être négatifs dans d'authentique maladie de Basedow [4,5]. Le diagnostic différentiel de la maladie de Basedow peut être discuté avec les causes génétiques, la maladie d'Hashimoto, la maladie de De Quervain, les adénomes toxiques...[4]. En l'absence d'anticorps anti-récepteur de la TSH, il faut envisager la possibilité d'une hyperthyroïdie héréditaire [4]. Le traitement de première ligne repose sur les antithyroïdiens : Imidazole, Carbimazole ou Thiamazole, avec une dose initiale de 0,4 à 0,8 mg/kg/jour (0,3 à 0,6 mg/kg/jour pour le Thiamazole) jusqu'à un maximum de 30 mg/jour en fonction de la gravité initiale du tableau [4]. Mais les taux de rechute sont élevés et la rémission atteint seulement 30% après un premier traitement pendant environ deux ans. Cette rémission peut atteindre un taux de 50% en cas de prolongation de la durée de traitement [4,5]. Les traitements alternatifs, tels que l'iode radioactif ou la thyroïdectomie, sont à envisagés en cas de rechutes malgré un traitement bien conduit, de non observance du traitement ou de toxicité des médicaments antithyroïdiens. Ces effets indésirables surtout médullaire (agranulocytose, pan cytopénie) et hépatique (cytolyse et cholestase) nécessitent une surveillance clinique rigoureuse et un monitoring biologique orienté par la clinique [4,5]. Le monitoring biologique systématique (NFS, ASAT, ALAT...) sous traitement antithyroïdiens proposé par certain auteurs reste non consensuel [4,5]. Par ailleurs, notre patiente a présenté une urticaire chronique d'étiologie imprécise et répondant mal aux antihistaminiques qui n'a plus récidivé après traitement de l'hyperthyroïdie. Il existe une association significative entre l'urticaire chronique et la maladie thyroïdienne auto-immune (thyroïdite de Hashimoto, maladie de Graves, goitre multi nodulaire toxique) [6]. Les mécanismes liant les dysthyroïdies auto-immunes et l'urticaire chronique restent mal compris. Les autoanticorps antithyroïdiens pourraient être à l'origine d'une libération d'histamine en se fixant sur les récepteurs des IgE des mastocytes expliquant l'amélioration de l'urticaire sous traitement de la dysthyroïdie auto-immune. Ceci nous incite à dépister les dysthyroïdies auto-immunes en dosant les hormones thyroïdiennes et en recherchant les anticorps antithyroïdiens, en particulier chez les fille, ou chez les patients ayant des antécédents familiaux de maladie thyroïdienne ou d'autres troubles auto-immuns devant tout urticaire chronique d'étiologies indéterminées chez l'enfant [6].

CONCLUSION :

La fréquence élevée des maladies auto-immunes au cours du DT1, pouvant parfois entrer dans le cadre de polyendocrinopathie, incite à les dépister dès la découverte de la maladie. Ceci permet de les détecter précocement permettant ainsi une prise en charge rapide et adaptée évitant ainsi les complications. Ces

maladies auto-immunes associées au DT1 sont essentiellement représentées par la maladie coeliaque et la dysthyroïdie. Dans ce cadre, la maladie de Basedow, principale étiologie de l'hyperthyroïdie, peut être associée au DT1 et nécessite une prise en charge spécifique et prolongée alourdissent souvent la prise en charge de ces patients.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES :

- [1] Kakleas. K, Soldatou. A, Karachaliou. F, Karavanaki. K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Autoimmunity Reviews*. 2015;14:781-97.
- [2] Busiah. K, Giabicani. E. Hypo- et hyperthyroïdie de l'enfant. EMC. - *Traité de Médecine Akos* 2017;12(3):1-9 [Article 8-0580].
- [3] Pimentel. J, Chambers. M, Shahid. M, Chawla. R, Kapadia. C. Comorbidities of Thyroid Disease in Children. *Advances in Pediatrics*. 2016 ;63:211-26.
- [4] Léger J, et al. Graves' disease in children. *Ann Endocrinol (Paris)* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.08.001> [Article in press]
- [5] Léger. J, Kaguelidou. F, Alberti. C, Carel. JC. Graves' disease in children. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;28 :233-43.
- [6] Thomas Habif. Urticaria, angioedema, and pruritus. In : Thomas Habif. *Editors. Clinical Dermatology, 6th Edition*. Philadelphia : Saunders; 2015. p. 178-217.



Predicting Escalated Care in Infants With Bronchiolitis Pediatrics.2018;142(3)

Bel Hadj.I, Khalsi.F, Boussetta.K

Service Médecine Infantile B – Hôpital d'Enfants Béchir Hamza, Tunis

Predicting Escalated Care in Infants With Bronchiolitis est un article écrit par Freire G et ses collaborateurs, il a été publié en septembre 2018 dans Pediatrics (Pediatrics. 2018;142(3):e20174253).

La bronchiolite est une infection virale des voies aériennes inférieures qui évolue par épidémies automno-hivernales. Elle représente un motif fréquent de consultation et d'hospitalisation en pédiatrie. Les formes sévères peuvent nécessiter un support ventilatoire et le recours à la réanimation pédiatrique. L'identification précoce de ces formes sévères permet d'améliorer la prise en charge des nourrissons, d'optimiser la gestion des ressources et de diminuer le coût des soins. Les moyens d'évaluation des nourrissons à l'arrivée aux urgences pédiatriques ont été peu étudiés. L'objectif des auteurs était d'identifier les facteurs cliniques prédictifs de recours à des soins intensifs chez les nourrissons examinés aux urgences.

Il s'agissait d'une étude rétrospective d'une cohorte multicentrique, suivie dans 38 services d'urgences pédiatriques dans plusieurs pays (Canada, Etats Unis, Australie, Nouvelle Zélande, Angleterre, Irlande et d'autres pays européens). Tous les nourrissons âgés de moins de 12 mois, consultant pour un premier épisode de bronchiolite, entre janvier et décembre 2013, ont été inclus dans la cohorte. Les nourrissons ayant une pathologie respiratoire, cardiaque ou neuromusculaire chronique, un déficit immunitaire ou une insuffisance rénale ou hépatique ont été exclus. L'« escalade thérapeutique » ou le « recours à des soins intensifs » a été défini par une hospitalisation en milieu pédiatrique avec la nécessité de lunette nasale à haut débit, par la nécessité d'une ventilation non invasive (type CPAP) ou d'une intubation avec une ventilation mécanique, ou par une hospitalisation en milieu de réanimation pédiatrique quelque soit le support ventilatoire utilisé.

L'étude a inclus 3725 nourrissons, dont 2722 étaient éligibles. Ces nourrissons avaient un âge moyen de 4,5 +/- 3 mois, et une durée moyenne d'évolution des symptômes respiratoires de 2,9 +/- 2 jours. Parmi les patients éligibles, 261 (9,6%) ont eu recours à des soins intensifs, 63% (N=164) ont nécessité des lunettes nasales à haut débit, 18% (N=47) une ventilation non invasive, 5% (N=12) une ventilation mécanique et 15% (N=38) une hospitalisation en milieu de réanimation sans support ventilatoire. L'étude bivariable des facteurs de risque de recours à des soins intensifs a montré l'absence d'association significative avec la prématurité ($p=0,01$) et la durée d'évolution de la détresse respiratoire ($p=0,5$). Les facteurs de risque identifiés avec une association statistiquement significative ($p<0,0001$) étaient l'âge inférieur à deux mois (OR=3,4, IC95% [2,6-4,4]), la fréquence respiratoire supérieure à 60 cycles/minutes (OR=2,5, IC95% [1,9-3,3]), l'apnée (OR=5,8, IC95% [4,2-8,0]), la déshydratation (OR=4,4, IC95% [3,2-5,9]), le geignement ou le battement des ailes du nez (OR=5,1, IC95% [3,9-6,6]), les signes de lutte (OR=4,7, IC95% [2,8-8,0]), la désaturation à moins de 90% à l'air ambiant (OR=26,3, IC95% [17,5-39,6]) et la difficulté à la tétée (OR=3, IC95% [2,2-4,1]).

L'étude multivariée a permis d'établir un score de gravité, basé sur sept facteurs de risque. Ce score varie de 0 à 14, les items ayant des valeurs différentes selon l'importance de l'OR du facteur de risque. Ce score est illustré dans le Tableau 1.

L'analyse de ce score de gravité a montré que pour un score égal à zéro, le risque d'avoir recours à des soins intensifs était calculé à 0,9% et observé dans 0,46% des cas de la cohorte étudiée (N=1/217). Pour un score égal à 7/14, le risque d'avoir recours à des soins intensifs était calculé à 32,3% et observé dans 31,37% des cas. Enfin pour un score égal à 14/14, le risque d'avoir recours à des soins intensifs était estimé à 96,3% et observé dans 100% des cas de la cohorte étudiée. Cette analyse a permis de montrer la corrélation entre le score clinique et le recours à des soins intensifs observé dans la cohorte d'étude.

Les différentes recommandations internationales, ont identifié les facteurs de risque cliniques de gravité d'une bronchiolite, mais ces facteurs ont été présentés comme des motifs d'hospitalisation indépendants les uns des autres. L'apport de ce score est de hiérarchiser et de combiner ces facteurs de risque, permettant ainsi une meilleure évaluation de la gravité de la bronchiolite et une identification rapide des patients susceptibles d'avoir besoin de soins intensifs. Ce score simple, reproductible, rapide à calculer dès le premier examen clinique du patient, notamment à l'arrivée aux urgences, pourrait mieux orienter les indications d'hospitalisation. Des études prospectives demeurent nécessaires pour évaluer ce score clinique et le valider.

Tableau I : Sélection des facteurs de risque de recours à des soins intensifs par l'étude multivariée pour le score de gravité

Facteur de risque		Cotation du risque	OR (IC95%)	p
Age	> 2 mois	0		< 0,0001
	≤ 2 mois	1	2,10 (1,49–2,97)	
Difficulté de tétée*	Non	0		0,0015
	Oui	1	1,85 (1,27–2,71)	
Saturation en oxygène (%)**	≥ 90	0		< 0,0001
	< 90	5	8,92 (5,08–15,66)	
Apnée*	Non	0		< 0,0001
	Oui	2	3,01 (1,89–4,78)	
Geignement et/ou battement des ailes du nez**	Non	0		< 0,0001
	Oui	2	3,76 (2,64–5,35)	
Signes de lutte**	Non	0		0,0007
	Oui	2	3,02 (1,59–5,73)	
Déshydratation**	Non	0		0,0007
	Oui	1	2,13 (1,37–3,30)	

* Rapporté par l'anamnèse ou observé à l'examen aux urgences

** Evalué à l'examen aux urgences



Lésions cutanées péri-anales chez le nourrisson : quel est votre diagnostic ?

Talel Badri, Inçaf Mokhtar

Service de Dermatologie, Hôpital Habib Thameur, Faculté de Médecine, Université de Tunis El Manar.

OBSERVATION :

Un nourrisson de sexe féminin, âgé de 16 mois est amené par ses parents pour des lésions périanales occasionnant une douleur lors des changes.

Le nourrisson était suivi depuis l'âge de 15 jours pour une maladie de Hirschsprung recto-sigmoïdienne traitée à l'âge de sept mois, avec réalisation d'une anatomose colo-anale. Les lésions cutanées sont apparues un mois après le rétablissement du transit, marqué par des selles molles ou liquidiennes.

A l'examen, il n'y avait pas de signes généraux. La taille et le poids étaient normaux pour l'âge. L'examen dermatologique a noté de multiples nodules charnus et suintants périaux, de 0,5 à 1 cm de diamètre (Figure 1) sensibles à la palpation. Le reste de l'examen somatique et dermatologique était normal.



Figure 1 : Multiples nodules charnus et suintants périaux, de 0,5 à 1 cm de diamètre

Question :
Quel est votre diagnostic ??

Auteur correspondant :

Dr Talel Badri, 8, rue Ali Ben Ayed, 1008 Tunis, Tunisie.

E-mail : talel_badri@yahoo.fr

Tél. : +216.98.829.300

Dermatite papulo-érosive périanale au cours d'une maladie de Hirschsprung

Perianal pseudoverrucous papules and nodules in Hirschsprung's disease

Talel Badri, Inçaf Mokhtar

Service de Dermatologie, Hôpital Habib Thameur, Faculté de Médecine, Université de Tunis El Manar.

INTRODUCTION

La dermatite papulo-érosive périanale est une réaction inflammatoire due à une agression cutanée par des facteurs favorisant la macération et l'élévation du pH [1]. Elle se manifeste par des papules et des nodules d'aspect charnu et érosifs témoins d'une agression cutanée chronique aboutissant à un processus de cicatrisation continu et incomplet. Certaines situations favorisant la macération, telle que l'incontinence fécale, l'utilisation de couches lavables, et les soins de stomies digestives et urinaires défectueux, peuvent favoriser la survenue de cette dermatite [2].

Le but de ce travail était d'illustrer un cas de dermatite papulo-érosive périanale survenue au décours du traitement d'une maladie de Hirschsprung chez un nourrisson.

OBSERVATION

Un nourrisson de sexe féminin, âgé de 16 mois est amené par ses parents pour des lésions périanales occasionnant une douleur lors des changes.

Le nourrisson était suivi depuis l'âge de 15 jours pour une maladie de Hirschsprung recto-sigmoïdienne traitée à l'âge de sept mois, avec réalisation d'une anatomose colo-anale. Les lésions cutanées sont apparues un mois après le rétablissement du transit, marqué par des selles molles ou liquidiennes.

A l'examen, il n'y avait pas de signes généraux. La taille et le poids étaient normaux pour l'âge. L'examen dermatologique a noté de multiples

nodules charnus et suintants périnaux, de 0,5 à 1 cm de diamètre (Figure 1) sensibles à la palpation. Le reste de l'examen somatique et dermatologique était normal.



Figure 1 : Multiples nodules charnus et suintants périnaux, de 0,5 à 1 cm de diamètre

Le diagnostic de dermatite papulo-érosive périanale, a été retenu sur l'anamnèse et l'aspect clinique des lésions.

Le traitement a reposé sur des lavages et des changes fréquents, ainsi que sur l'application régulière d'une lotion au sucralfate. L'évolution était régressive sur plusieurs mois, concomitante avec l'amélioration du transit.

Auteur correspondant :

Dr Talel Badri, 8, rue Ali Ben Ayed, 1008 Tunis, Tunisie.

E-mail : talel_badri@yahoo.fr

Tél. : +216.98.829.300

CONCLUSION

La survenue d'une dermatite papulo-érosive périanale chez notre patiente, est expliquée par la macération et le pH élevé des diarrhées riches en sécrétions pancréatiques, faisant suite au rétablissement du transit après anastomose iléo-rectale ou colorectale pour une maladie de Hirschsprung [1, 3].

Le diagnostic est habituellement fait cliniquement. Cependant, l'aspect nodulaire ou verruqueux peut faire évoquer d'autres diagnostics : syphilides érosive périanales, halogénides, maladie de Crohn cutanée, condylomes acuminés, et histiocytose langeransienne [1, 3]. L'anamnèse est primordiale au diagnostic. Au moindre doute, la sérologie syphilitique et la biopsie cutanée peuvent aider au diagnostic. L'examen histopathologique montre une hyperplasie épidermique avec acanthose, une parakératose, une couche granuleuse amincie, avec pâleur kératinocytaire [2]. L'évolution est souvent favorable dès la suppression des facteurs d'agression [1-3]. Dans le cas de la maladie de Hirschsprung, comme dans notre observation, l'évolution est souvent favorable sur plusieurs mois avec l'amélioration du transit [3].

RÉFÉRENCES

- [1] Bourrat E, Vaquin C, Prigent F, Rybojad M. Perianal papulonodular dermatitis in Hirschsprung disease. *Ann DermatolVenereol* 1996; 123: 549-51.
- [2] Dandale A, Dhurat R, Ghate S. Perianal pseudoverrucous papules and nodules. *Indian J Sex Transm Dis* 2013; 34:44-6.
- [3] Rodriguez CI, Garcia-patos BV, Pedragosa JR, Castells RA. Perianalpseudoverrucous papules and nodules aftersurgery for Hirschsprungdisease. *J Pediatr* 1994;125:914-6.

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. *Emerge Infect Dis* [En ligne]. 1995 Juillet [24] : (1)1;[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 chiffre 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



