



Revue Maghrébine de

Pédiatrie

المجلة المغربية لطب الأطفال

Numéro 15 | Revue Trimestrielle | Juillet / Septembre 2019

- **Mise au point**
Syndrome de De Toni-Debré-Fanconi
- **Articles originaux**
- **Faits cliniques**
- **Cas du jour :**
Somnolence chez un nourrisson :
Et si ce n'était pas une encéphalite ?



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

- Syndrome de De Toni-Debré-Fanconi 7
Boussetta. A, Jellouli. M, Naija. O, Ban Ameer. S, Gargah. T

Articles originaux

- Diagnostic prénatal et prise en charge des kystes ovariens foetaux 15
Ben Hamouda. H, Ghanmi. S, Bouchahda. H, Jerbi. S, Nouri. A, Soua. H
- The role of molecular approach in the diagnosis of Prader-Willi syndrome :
the experience of a Tunisian laboratory 21
*Halleb. Y, Nouri. S, Touati. A, Mathlouthi. J, Barka. M, Chioukh. Fz, Bouguila. J, Soyah. N,
Sbouli. A, Kmiha. S, Mougou. S, Gribaa. M, Monastiri. K, Mahdhaoui. N, Saad. A, H'mida. D*
- Évolution des profils épidémiologiques et bactériologiques des infections
urinaires fébriles chez l'enfant 28
*Atitallah. S, Yahyaoui. S, Missaoui. N, Berrabeh. R, Assidi. M, Bouyahia. O, Mazigh. S,
Boukhthir. S*
- Dysplasie bronchopulmonaire : Devenir respiratoire et prise en charge 34
*Ben Belgacem. H, Mhamed. H, Bouguila. J, Kebaili. R, Abdelbari. M, Tilouche. S,
Mathlouthi. J, Mahdhaoui. N, Boughamoura. L*

Faits cliniques

- Etude génétique du Syndrome de Noonan à propos de 3 cas 41
Kmari. M, Abilkassem. R, Agadr. A
- Syndrome de Cornelia de Lange à propos de deux cas 45
Kmari. M, Abdelhakim. O, Abilkassem. R, Agadr. A
- Association séquestration splénique et agglutinine froide chez un enfant
drépanocytaire 48
Jouini. H, Dabboubi. R, Gara. K, Wali. F, Becheur. M, Messaoud. T, Toumi. NEH
- Une cause rare d'épilepsie pharmacorésistante : L'hémimégalencéphalie 52
Bel Hadj. I, Ben Romdhane. M, Trabelsi. I, Hamouda. S, Khalsi. F, Boussetta. Kh
- Régression psychomotrice : « L'oeil et les oreilles sont les fenêtres du cerveau » 56
*Ben Abdelaziz. R, Skouri. S, Ben Chehida. A, Boudabous. H, Ouertani. I, Marrakchi. S,
Abdelmoula. MS, Mrad. R, Ben Turkia. H, Azzouz. H, Tebib. N*
- Dermatomyosite chez le nourrisson : à propos d'un cas 59
Hammi. Y, Benchikh. K, Ferjeni. M, Sayari. T, Jellouli. M, Gargah. T

Lu pour vous

- Effect of vitamin D3 supplementation on vascular and metabolic health of vitamin
D-deficient overweight and obese children: a randomized clinical trial 62
Jaballah. N, Kebaili. R, Bouguila. J, Boughamoura. L

Cas du jour

- Somnolence chez un nourrisson : Et si ce n'était pas une encéphalite ? 64
Bel Hadj. I, Zarrad. M, Trabelsi. I, Sghairoun. N, Douira. W, Khalsi. F, Boussetta. Kh



Syndrome de De Toni-Debré-Fanconi : Toni-Debré-Fanconi syndrome

Boussetta. A, Jellouli. M, Naija. O, Gargah. T

Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, 1007 Tunis, Tunisie
Hôpital Charles Nicolle, Service de pédiatrie

RÉSUMÉ

Le syndrome de De Toni Debré Fanconi est secondaire à un défaut plus ou moins généralisé de réabsorption au niveau du tube proximal aboutissant à une perte excessive d'acides aminés, de glucose, de phosphore, de bicarbonate et d'autres électrolytes. Les enfants développent un retard de croissance, un rachitisme, une polyurie et une déshydratation. Les causes peuvent être génétiques, acquises ou toxiques. Le traitement est essentiellement symptomatique et vise à corriger les troubles hydro-électrolytiques.

Mots clés : Syndrome de De Toni Debré Fanconi, tube contourné proximale, cystinose, retard de croissance, déshydratation, troubles hydro-électrolytiques.

ABSTRACT

De Toni Debré Fanconi syndrome is secondary to a more or less generalized defect in proximal tube reabsorption resulting in excessive loss of amino acids, glucose, phosphorus, bicarbonate and other electrolytes. Children develop growth retardation, rickets, polyuria and dehydration. The causes can be genetic, acquired or toxic. The treatment is mainly symptomatic and aims to correct hydro-electrolytic disorders.

Keywords : De Toni Debré Fanconi syndrome, proximal renal tubular, cystinosis, growth retardation, dehydration, hydro electrolytic disturbances.

INTRODUCTION

Le syndrome de De Toni-Debré-Fanconi fut décrit pour la première fois en 1933 par le pédiatre suisse « Fanconi » ayant rapporté une observation d'un enfant avec un nanisme, une glycosurie, une hypophosphatémie et un rachitisme. En 1945, Debré le pédiatre français a ajouté à cette description la présence d'acides organiques urinaires. Le syndrome de De Toni-Debré-Fanconi fut individualisé dans sa forme complète en 1974 par monsieur Dent [1]. Cette entité correspond à une insuffisance tubulaire proximale globale. Les étiologies sont nombreuses, et peuvent être héréditaires ou acquises. Le traitement est avant tout symptomatique, cependant le traitement de la pathologie causale s'il est disponible est fondamental.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les reins sont capables de générer 150 litres de filtrat par jour parmi lesquels 99% sont réabsorbé quotidiennement pour produire finalement 1 à 2 litres d'urines. Cette réabsorption est effectuée en majorité par le tubule proximal (TP) qui représente environ 40% de la longueur totale du néphron. Le TP réabsorbe la totalité du glucose, des acides aminés et des protéines filtrées, et 80% des phosphates et bicarbonates filtrés. Il assure également la réabsorption des deux tiers des ions Na⁺, K⁺, Ca²⁺ ainsi que les trois quarts de l'eau filtrée et le tiers du Mg²⁺ filtrés. Ces différents échanges ont lieu grâce à la présence de transporteurs apicaux et basolatéraux [1,2,3]. Cette énorme capacité de réabsorption est rendue possible grâce à l'existence de canaux apicaux, basolatéraux

Auteur correspondant :

BOUSSETTA Abir

Service de pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis

Tél. : +216 22 685 409

E-mail : abir.boussetta@gmail.com

JELLOULI Manel

Service de pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis

NAIJA Ouns

Service de pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis

GARGAH Tahar

Service de pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis

et paracellulaires guidés par des gradients électriques et chimiques générés par une ATPase Na⁺/K⁺ [4] (Figure 1).

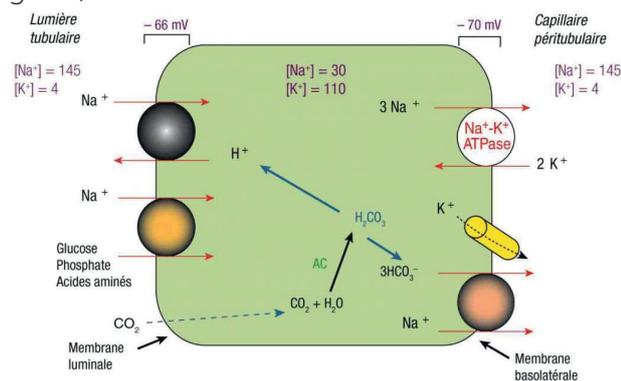


Figure 1 : Schéma des principales voies de réabsorption du tubule proximal et des principaux transporteurs impliqués (d'après Zhuo & Li, 2013; Blaine et al., 2015)

Bien que les mécanismes physiopathologiques du syndrome de De Toni-Debré-Fanconi restent non complètement élucidés, l'hypothèse la plus plausible suggère que le syndrome est lié à un dysfonctionnement des pompes Na⁺/K⁺ et H⁺ ATPase du TP responsable d'un déficit énergétique lui-même responsable d'un dysfonctionnement d'un certain nombre de transporteurs au niveau du TP [5,6]. Ce dysfonctionnement au niveau du TP engendre 3 ordres de faits : (Figure 2).

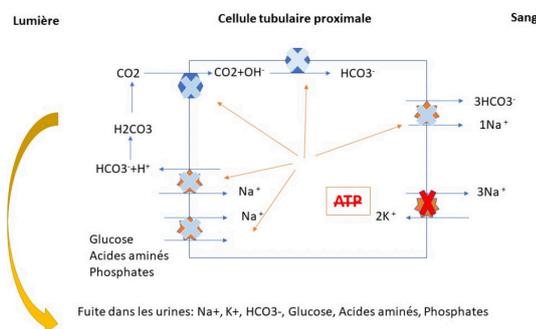


Figure 2 : Physiopathologie du syndrome de De Toni-Debré-Fanconi

- 1) Absence de réabsorption des solutés qui sont uniquement réabsorbés au niveau du TP tels que le glucose, les acides aminés (AA), les protéines de bas poids moléculaire (rétilin binding protein, vitamin D binding protein, transferrine, albumine, apolipoprotéine, hormones, α1 et β2 microglobulines [7].
- 2) Dépassement de la capacité d'absorption du tube distal (TD) secondaire au dysfonctionnement du TP : ceci concerne des solutés comme le NaCl, le phosphate, les bicarbonates, le calcium et le citrate [8].
- 3) Dysfonctionnement du TD secondaire à une anomalie primitive du TP : les bicarbonates en excès arrivant au niveau du TD engendrent un trou anionique luminaire négatif stimulant l'excrétion du potassium au niveau distal [9]. L'hypokaliémie engendrée contribue elle-même aux troubles de la concentration des urines par les lésions tubulaires qu'elle occasionne.

Conséquences du dysfonctionnement tubulaire proximal :

Le dysfonctionnement du TP comme cause principale du syndrome de De Toni-Debré-Fanconi permet de comprendre les différentes conséquences observées au cours de la maladie. La perte des solutés organiques dont le glucose entraîne une polyurie elle-même aggravée par l'hypokaliémie. Cette dernière a une origine multifactorielle : elle est secondaire aux pertes rénales de sodium et de bicarbonates mais aussi à l'activation du système rénine-angiotensine du fait de la contraction du volume extracellulaire secondaire à la déshydratation. Les différentes conséquences et leur physiopathologie sont illustrées par la figure 3.

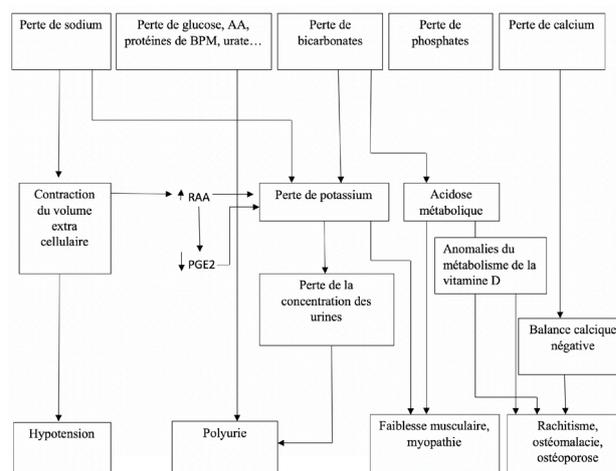


Figure 3 : mécanismes physiopathologiques et leurs corrélations clinico-biologiques

Clinique :

Les principales manifestations cliniques sont :

• Syndrome polyuro-polydipsique :

Une polyurie étant défini par une diurèse :

- > 4 ml/Kg/h chez le nouveau-né et le nourrisson
- > 50 ml/Kg/j chez l'enfant
- > 600 ml/m² sc /j chez l'adulte

La diurèse des 24 heures doit être calculée 3 jours de suite.

• Déshydratation :

Elle est secondaire au syndrome polyuro-polydipsique, son degré de sévérité varie d'un patient à un autre et elle est généralement plus sévère chez les jeunes nourrissons.

• Retard de croissance :

Les causes du retard de croissance sont nombreuses, il est secondaire à l'hypophosphatémie, le rachitisme, l'acidose. Ajoutons à cela l'hypokaliémie chronique et la déshydratation extracellulaire.

• Signes cliniques de rachitisme, déformations osseuses :

Secondaires aux anomalies du métabolisme phosphocalcique, à la carence en 1,25 vitamine D3 et à l'acidose. Les signes cliniques de rachitisme sont à rechercher par l'examen clinique : craniotabès, bourrelets métaphysaires, chapelet costal, déformations des membres inférieurs.

Biologie :

- Dans le sang : acidose métabolique hyperchlorémique, Hypokaliémie, Hypophosphatémie, hypo-uricémie, carnitine plasmatique basse.
- Dans les urines : glycosurie normoglycémique, aminoacidurie généralisée, protéinurie tubulaire, hypercalciurie, natriurèse et kaliurèse élevées, taux de réabsorption du phosphore (TRP) bas.

Signes radiologiques :

Les radiographies standards peuvent montrer des signes de rachitisme (déformation en cupule des métaphyses, lignes métaphysaires irrégulières, noyaux épiphysaires petits et flous, diminution de la densité osseuse, déformations osseuses, image de bouchon de champagne au niveau de la jonction chondro---costale). L'échographie rénale n'a pas d'intérêt pour le diagnostic, mais peut montrer une lithiase rénale et/ou une néphrocalcinose.

Etiologies :

Causes héréditaires :

1. La cystinose

Maladie lysosomale rare autosomique récessive, résultant d'une mutation du gène CTNS qui code pour la cystinosine, protéine de transport membranaire permettant l'efflux de la cystine des lysosomes vers le cytoplasme [10]. La dysfonction de cette protéine entraîne une accumulation intralysosomale de cystine aboutissant à une dysfonction multiviscérale progressive [11]. Trois formes cliniques sont décrites : la forme infantile, la forme juvénile et la forme adulte sans atteinte rénale. La forme infantile se complique avant l'âge de 2 ans d'un syndrome de De Toni-Debré-Fanconi sévère aboutissant à un retard de croissance, un syndrome polyuro-polydipsique et à un rachitisme par fuite rénale de phosphates. L'atteinte ophtalmologique se traduit par la présence de cristaux cornéens à la lampe à fente à partir de l'âge de 1 an. D'autres atteintes sont possibles tels qu'une hypothyroïdie, un diabète insulino-dépendant, une dysfonction pancréatique, ou une atteinte musculaire [12]. La forme juvénile est caractérisée par une néphropathie hétérogène, et par une atteinte ophtalmologique [13,14]. La forme adulte est caractérisée par une atteinte ophtalmologique prédominante [15]. Le traitement symptomatique repose sur la correction hydro-électrolytique, le traitement de fond repose sur la prescription de cystéamine ayant pour but de dépléter les lysosomes en cystine [16-20]. L'examen biologique de référence pour le diagnostic et le suivi des patients est le dosage de la cystine dans les leucocytes totaux ou les polynucléaires neutrophiles [21].

2. Maladie de Dent (MD)

De transmission est liée à l'x, elle est secondaire à des anomalies du CICN5 (MD type 1) ou d'OCRL1 (MD type 2) [22,23]. La maladie peut se manifester par un syndrome de Fanconi, les autres modes de révélation peuvent être une hypercalciurie associée à une lithiase rénale, un rachitisme hypophosphatémique [24]. Le

diagnostic est basé sur la présence d'une protéinurie de bas poids moléculaire, une hypercalciurie et d'au moins un des signes suivants : néphrocalcinose, calculs rénaux, hématurie, hypophosphatémie ou insuffisance rénale. Le diagnostic est confirmé par la génétique moléculaire. La prise en charge est symptomatique repose sur la prescription de diurétiques thiazidiques en cas d'hypercalciurie [25,26].

3. Syndrome de Lowe

Le syndrome oculo-cérébro-rénal de Lowe est une maladie génétique rare de transmission récessive liée à l'x. Il est causé par une mutation du gène OCRL1 [27,28]. Il se manifeste par une cataracte congénitale, un retard psychomoteur. Le syndrome de Fanconi est rarement complet, son expression peut varier d'un patient à l'autre [29,30]. Le diagnostic est confirmé par l'étude génétique. Le traitement est symptomatique [31].

4. Tyrosinémie

Maladie de transmission autosomique récessive, due à un déficit en fumarylacétoacétate hydrolase [32]. L'atteinte tubulaire est secondaire à l'élévation du fumarylacétoacétate entraînant une apoptose cellulaire et une inhibition de la réabsorption tubulaire [33]. L'atteinte tubulaire peut être précoce et le diagnostic est évoqué devant l'association d'atteintes hépatiques, rénales parfois neurologique. Le traitement repose sur la supplémentation en NTBC [34].

5. La galactosémie

Maladie de transmission autosomique récessive résultant dans sa forme classique d'un déficit en Galactose-1-phosphate Uridyltransférase (GALT) [35]. Les symptômes apparaissent dès les premiers jours de l'allaitement et comportent une insuffisance hépatocellulaire, une cataracte et une tubulopathie [36]. Le diagnostic est confirmé par le dosage enzymatique avant toute transfusion et par la biologie moléculaire [37]. Le traitement repose sur l'exclusion totale et à vie du galactose [38,39].

6. Intolérance héréditaire au fructose

Maladie de transmission autosomique récessive, résultant d'un déficit en aldolase B conduisant à l'accumulation toxique du fructose-1-phosphate dans le foie et le rein expliquant l'atteinte tubulaire. Le diagnostic est confirmé par le dosage enzymatique et par la biologie moléculaire. Le traitement est diététique [40,41,42].

7. Maladie de Wilson

Affection génétique autosomique récessive due à une perte de fonction d'une ATPase (ATP 7B), provoquée par une mutation dans le gène de la protéine, qui se trouve sur le chromosome 13 [43]. Elle entraîne une accumulation de cuivre dans de nombreux organes dont le foie, le cerveau, la cornée et le rein à l'origine de l'atteinte tubulaire. Le diagnostic évoqué sur un faisceau d'arguments clinico-biologique et radiologiques est confirmé par le bilan cuprique montrant une diminution de la céruloplasmine et de la cuprémie associée à une augmentation de la cuprurie. Le traitement associe régime, chélateurs de cuivre et sels de zinc [44,45].

8. La glycogénose de type 1

Maladie de transmission autosomique récessive due à un déficit en glucose 6 phosphatase. En l'absence de cette enzyme, le glycogène va s'accumuler au niveau des reins préférentiellement au niveau du TP [46]. Il est présumé que cette accumulation de glycogène est à l'origine du syndrome de Fanconi [47].

9. Cytopathies mitochondriales

Quelques rares cas de syndrome de De Toni-Debré-Fanconi chez des enfants présentant un déficit en cytochrome C oxydase (syndrome de Leigh) ou encore une délétion de l'ADN mitochondrial donnant lieu à un syndrome de Kearns-Sayre [48-49].

10. Déficit en phosphoénolpyruvate-carboxylase (PEPCK)

Anomalie très rare de la néoglucogénèse se manifestant par une hypoglycémie et une acidose lactique. Le syndrome de Fanconi serait en rapport avec une atteinte tubulaire toxique secondaire à la stéatose [50].

11. Leucodystrophies métachromatiques

La présentation est essentiellement neurologique, l'accumulation de sulfatides dans les reins serait responsable de la toxicité tubulaire [51].

12. Anomalies de la β oxydation des acides gras

Groupe de maladies hétérogènes, la β oxydation mitochondriale des acides gras constitue une source d'énergie pour plusieurs organes notamment pour les cellules rénales. Le déficit en enzymes tels que l'Acyl-CoA-déshydrogénase entraîne une accumulation de lipides dans les cellules du TP [52].

13. Syndrome de Bickel-Fanconi

La glycogénose de type XI est une maladie de transmission autosomique récessive elle est due à une mutation au niveau du gène SLC2A2 codant pour un transporteur de glucose et de galactose Glut 2. Les enfants se présentent avec un retard de croissance, des hypoglycémies rarement symptomatiques, une hépatomégalie et une tubulopathie proximale sévère et généralisée. Le traitement est symptomatique [53].

14. Intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie (IPDL)

L'intolérance aux protéines dibasiques (IPD) avec lysinurie est une anomalie du transporteur des acides aminés dibasiques (arginine, ornithine, lysine) situé dans la membrane basale des cellules. Le tableau clinique associe, souvent après les premières semaines de vie, un retard de croissance staturo-pondéral, une diarrhée, des vomissements, des signes d'hyperammoniémie (après la diversification alimentaire), une hépatosplénomégalie, une ostéopénie, une pancytopenie, et parfois un syndrome d'activation macrophagique, une atteinte rénale avec un syndrome de Fanconi peut se voir. Le diagnostic est basé sur la chromatographie des acides aminés urinaires, le traitement repose sur la supplémentation en citrulline couplée à un régime hypoprotidique [54].

15. Syndrome ARC

Le syndrome ARC (arthrogrypose-atteinte rénale [tubulopathie proximale] -cholestase) est une ma-

ladie génétique exceptionnelle de transmission autosomique récessive secondaire à une mutation VPS33Bou de VIPAR. Elle est rapidement létale, le traitement est symptomatique [55].

16. CDG syndrome

Le CDG syndrome représente un groupe de maladies innées touchant la synthèse des glycoprotéines. Les tableaux cliniques sont hétérogènes, selon le type. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des anomalies de glycosylation des N-glycoprotéines sériques (isoélectrofocalisation de la transferrine sérique ou western-blot de différentes glycoprotéines sériques) et le dosage enzymatique ainsi que la recherche des mutations correspondantes. Seule le type Ib est traitable (mannose) [56].

17. Anomalie du transporteur du phosphate Na+Pi-IIa

Il s'agit d'un transporteur du phosphore couplé au sodium exprimé de façon prépondérante au niveau des reins codé par le gène SLC34A2. Une mutation du gène conduit à un tableau de syndrome de De Toni-Debré-Fanconi, avec rachitisme hypophosphatémique, hypercalciurie et une élévation du 1,25-dihydroxyvitamine D3. Le traitement repose sur la supplémentation par du phosphore per os qui corrige le rachitisme mais qui n'a pas d'effet sur la tubulopathie [57]. Les différentes étiologies du syndrome de De Toni-Debré-Fanconi héréditaire sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Causes héréditaires du syndrome de De Toni-Debré-Fanconi.

Etiologie	Gène/ Transmission	Traitement
Cystinose	CTNS/AR	Cystéamine
Syndrome de Dent	CLCN5/R-LX	Symptomatique
Syndrome de Lowe	OCRL1/R-LX	Symptomatique
Tyrosinémie	FAH/AR	Diététique+NTBC
Galactosémie	GALT/AR	Diététique
Intolérance héréditaire au fructose	ALDOB/AR	Diététique
Maladie de Wilson	ATP7/AR	Diététique/Chélateurs de cuivre/sels de zinc
Glycogénose de type 1	G6pc (Ia), G6pt (Ib)/AR	Diététique
Syndrome de Bickel-Fanconi	SLC5A2/AR	Symptomatique
Cytopathies mitochondriales	Divers	Symptomatique
Intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie (IPDL)	SLC7A7	Symptomatique
CDG syndrome	Divers	Mannose : type Ib

ARC syndrome	VPS33B	Symptomatique
Déficit en PEPCK	AR ou héré-dité mitochondriale	Symptomatique
Leucodystrophie métachromatique	AR/ARSA	Symptomatique Greffe de moelle osseuse Thérapie enzymatique substitutive
Anomalies de la β oxydation des acides gras	Divers	Selon le déficit enzymatique
Anomalie du transporteur du phosphate Na+Pi-IIa	SLC34A1/AR	Symptomatique

Causes acquises :

Certains médicaments peuvent entraîner un syndrome de Fanconi plus ou moins complet par action directe sur les cellules du TCP : ifosfamide surtout, notamment en association avec la cisplatine. Le tableau 2 résume les différentes étiologies du syndrome de Fanconi acquis [58-63]. De même plusieurs maladies de système et néphropathies peuvent entraîner un syndrome de De Toni-Debré-Fanconi [64-66]. Tableau 2

Tableau 2 : Causes acquises du syndrome de De Toni-Debré-Fanconi.

Médicamenteuses : <ul style="list-style-type: none"> • Gentamicine • Ifosfamide • Acide valproïque • Cisplatine • Cidofovir • Déférasirox • Azathioprine • Tétracyclines périmées
Métaux lourds : <ul style="list-style-type: none"> • Plomb • Mercure • Cadmium
Toxiques : <ul style="list-style-type: none"> • Colle • Acide aristolochique
Pathologies rénales acquises : <ul style="list-style-type: none"> • Amyloses • Syndrome de Sjörger • Néphrite interstitielle auto-immune avec glomérulonéphrite extra-membraneuse • Syndrome de néphrite tubulo-interstitielle-uvéïte (NITU) <ul style="list-style-type: none"> • Greffe rénale • Hémosidérose rénale • Hémogloburie paroxystique nocturne
Nutritionnelles : <ul style="list-style-type: none"> • Kwashiorkor • Carence en vitamine D

Syndrome de De Toni-Debré-Fanconi idiopathique :

On parle de syndrome de De Toni-Debré-Fanconi idiopathique lorsque malgré une enquête étiologique exhaustive aucune étiologie n'a pu être retenue. Quelques cas familiaux ont été décrits, la transmission est autosomique dominante dans la plupart des cas [67,68].

Traitement :

Le traitement étiologique doit être entrepris chaque fois que c'est possible. Le traitement symptomatique repose sur la correction des troubles hydroélectrolytique, un apport hydrique suffisant, une supplémentation en potassium, bicarbonates et pour certains malades en sodium et en magnésium. L'hypophosphorémie doit être recherchée et corrigée par l'administration de 1 à 3 g/jour de phosphore. Une supplémentation en vitamine D et en calcium peut être nécessaire chez certains malades, ainsi qu'une supplémentation en carnitine [69]. Tableau 3

Tableau 3 : traitement symptomatique.

Supplément	Dose
Bicarbonate	2-10 mmol/Kg/j
Potassium	1-5 mmol/Kg/j
Phosphate	500-3000 mg/j
Carnitine	50-100 mg/j
Calcitriol	0.1-0.25 μ g/j

CONCLUSIONS

Le syndrome de De Toni-Debré-Fanconi traduit une insuffisance tubulaire proximale. Il peut être congénital ou acquis, primitif ou secondaire, complet ou incomplet. La majorité des formes pédiatriques sont secondaires à des anomalies innées du métabolisme. La réalisation d'un bilan rénal devant toute polyurie-polydipsie s'impose d'autant plus qu'il s'y associe un retard de croissance.

RÉFÉRENCES

- [1] Kleta R, Bockenhauer D. Bartter syndromes and other salt-losing tubulopathies. *Nephron Physiol* 2006; 104: p73-p802.
- [2] Bockenhauer D, Cruwys M, Kleta R et al. Antenatal Bartter's syndrome: why is this not a lethal condition? *QJM* 2008; 101: 927-9423.
- [3] Pohl M, Shan Q, Petsch T et al. Short-term functional adaptation of aquaporin-1 surface expression in the proximal tubule, a component of glomerulotubular balance. *J Am Soc Nephrol* 2014.
- [4] Ashworth SL, Molitoris BA. Pathophysiology and functional significance of apical membrane disruption during ischemia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1999;8:449-458.

- [5] Foreman JW. Fanconi syndrome. *Pediatr Clin North Am.*2019 ;66(1) :15967.
- [6] Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.*2015;10(10):1866-7.
- [7] Bingham C , Ellard S , Nicholls AJ , et al . The generalized aminoaciduria seen in patients with hepatocyte nuclear factor-1alpha mutations is a feature of all patients with diabetes and is associated with glucosuria . *Diabetes* 2001 ; 50 : 2047 – 52.
- [8] Moe OW , Baum M , Berry CA , Rector FC . Renal Transport of Glucose, Amino Acids, Sodium, Chloride and Water. In: Brenner BM,ed. *The Kidney* . Philadelphia, PA : Saunders,2004 : pp. 413 – 52 .
- [9] Poole-Wilson PA , Cameron IR . Intracellular pH and K₊ of cardiac and skeletal muscle in acidosis and alkalosis . *Am.J.Physiol.* 1975 ; 229 : 1305 – 10.
- [10] Giebisch G, Krapf R, Wagner C. Renal and extrarenal regulation of potassium. *Kidney Int.* 2007;72(4):397-410.
- [11] Town M, Jean G, Cherqui S, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet.* 1998;18:319-24.
- [12] Andrzejewska Z, Nevo N, Thomas L, et al. Cystinosis is a component of the vacuolar H1-ATPase-Regulator-Rag complex signaling controlling mammalian target of rapamycin complex 1. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:1678-88.
- [13] Gahl WA, Balog JZ, Kleta R. Nephropathic cystinosis in adults: natural history and effects of oral cysteamine therapy. *Ann Intern Med.* 2007;147:241-50.
- [14] Schiefer J, Zenker M, Gröne HJ, Chatzikyrkou C, Mertens PR, Liakopoulos V. Unrecognized juvenile nephropathic cystinosis. *Kidney Int.* 2018 ;94(5) :1027.
- [15] Higashi S, Matsunoshita N, Otani M, Tokuhiko E, Nozu K, Ito S. Diagnostic challenge in a patient with nephropathic juvenile cystinosis: a case report. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):300.
- [16] Servais A, Goizet C, Bertholet-Thomas A, Decramer S, Llanas B, Choukroun G, et al. Cystinosis in adults: A systemic disease. *Nephrology Ther.* 2015;11(3):152-9.
- [17] Veys KR, Elmonem MA, Arcolino FO, van den Heuvel L, Levtchenko E. Nephropathic cystinosis: an update. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(2):168-178.
- [18] Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, van Dyck M, van den Heuvel LP, Levtchenko E. Cystinosis: A review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016.22;11:47.
- [19] Emma F, Nesterova G, Langman C, Labbé A, Cherqui S, Goodyer P, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 ;29(4) :87-94.
- [20] Ariceta G, Giordano V, Santos F. Effects of long-term cysteamine treatment in patients with cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(4):571-8.
- [21] Bäumner S, Weber LT. Nephropathic Cystinosis: Symptoms, Treatment, and Perspectives of a Systemic Disease. *Front Pediatr.* 2018;6:58.
- [22] Gertsman I, Johnson WS, Nishikawa C, Gangoiti JA, Holmes B, Barshop BA. Diagnosis and Monitoring of Cystinosis Using Immunomagnetically Purified Granulocytes. *Clin Chem.* 2016;62(5):766-72.
- [23] Wu F, Reed AA, Williams SE, Loh NY, Lippiat JD, Christie PT, et al. Mutational Analysis of CLC-5, Cofilin and CLC-4 in Patients with Dent's Disease. *Nephron Physiol.* 2009,112:53-62.
- [24] Shrimpton AE, Hoopes RR Jr, Knohl SJ, Hueber P, Reed AA, Christie PT, et al. OCRL1 mutations in Dent 2 patients suggest a mechanism for phenotypic variability. *Nephron Physiol.* 2009,112:27-36.
- [25] Devuyst O, Thakker RV. Dent's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:28.
- [26] Raja KA, Schurman S, D'mello RG, Blowey D, Goodyer P, Van Why S, et al. Responsiveness of hypercalciuria to thiazide in Dent's disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002,13:2938-44.
- [27] Blanchard A, Vargas-Poussou R, Peyrard S, Mogenet A, Baudouin V, Boudailliez B, et al. Effect of hydrochlorothiazide on urinary calcium excretion in Dent disease: an uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis.* 2008,52:1084-1095.
- [28] Zhou FQ, Wang QW, Liu ZZ, Zhang XL, Wang DN, Dongye MM, et al. Novel mutation in OCRL leading to a severe form of Lowe syndrome. *Int J Ophthalmol.* 2019;12(7):1057-1060.
- [29] Lewis RA, Nussbaum RL, Brewer ED. Lowe syndrome. *GeneReviews*. [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.
- [30] Bökenkamp A, Ludwig M. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe: an update. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(12):2201-12.
- [31] David S, De Waele K, De Wilde B, Faes F, Vanakker O, Walraedt S, et al. Hypotonia and delayed motor development as an early presentation of Lowe syndrome: case report and literature review. *Acta Clin Belg.* 2018;3:1-5.
- [32] Morrow G, Tanguay RM. Biochemical and Clinical Aspects of Hereditary Tyrosinemia Type 1. *Adv Exp Med Biol.* 2017;959:9-21.
- [33] Sun MS, Hattori S, Kubo S, Awata H, Matsuda I, Endo F. 16. A mouse model of renal tubular injury of tyrosinemia type 1: development of de

- Toni Fanconi syndrome and apoptosis of renal tubular cells in Fah/Hpd double mutant mice. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(2):291-300.
- [34] Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med.* 2017;19(12).
- [35] Anderson S. GALT Deficiency Galactosemia. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2018;43(1):44-51.
- [36] Rubio-Gozalbo ME, Haskovic M, Bosch AM, Burnyte B, Coelho AI, Cassiman D, et al. The natural history of classic galactosemia: lessons from the GalNet registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Apr 27;14(1):86.
- [37] Yuzyuk T, Viau K, Andrews A, Pasquali M, Longo N. Biochemical changes and clinical outcomes in 34 patients with classic galactosemia. *J Inher Metab Dis.* 2018;41(2):197-208.
- [38] Kiss E, Balogh L, Reismann P. Diet treatment of classical galactosemia. *Orv Hetil.* 2017;158(47):1864-67.
- [39] Welling L, Bernstein LE, Berry GT, Burlina AB, Eyskens F, Gautschi M. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inher Metab Dis.* 2017;40(2):171-176.
- [40] Tran C. Inborn Errors of Fructose Metabolism. What Can We Learn from Them? *Nutrients.* 2017;9(4).
- [41] Morris RC Jr, Nigon K, et al: Evidence that the severity of depletion of inorganic phosphate determines the severity of the disturbance of adenine nucleotide metabolism in the liver and renal cortex of the fructose-loaded rat, *J Clin Invest.* 61(1):209-20, 1978.
- [42] Lu M, Holliday LS, et al: Interaction between aldolase and vacuolar H⁺-ATPase : evidence for direct coupling of glycolysis to the ATP-hydrolyzing proton pump, *J Biol Chem* 276(32):30407-13,2001.
- [43] Pfeiffer RF. Wilson disease. *Continuum.* 2016;22:1246-1.
- [44] Ferenci P. Diagnosis of Wilson disease. *Handb Clin Neurol.* 2017;142:171-180.
- [45] Schilsky ML. Wilson Disease: Diagnosis, Treatment, and Follow-up. *Clin Liver Dis.* 2017;21(4):755-767.
- [46] Chen YT, Coleman RA, Scheinman JI, Kolbeck PC, Sidbury JB. Renal disease in type I glycogen storage disease. *N. Engl. J. Med.* 1998; 318:7-11.
- [47] Reitsma-Bierens WC. Renal complications in glycogen storage disease type I. *Eur. J. Pediatr.* 1993;152(1):S60-2.
- [48] Berio A, Piazzini A. Kearns-Sayre syndrome associated with de Toni-Debre-Fanconi syndrome due to cytochrome-c-oxidase (COX) deficiency. *Panminerva Med.* 2001; 43:21-14.
- [49] Kuwertz-Broking E, Koch HG, Marquardt T, et al. Renal Fanconi syndrome: first sign of partial respiratory chain complex IV deficiency. *Pediatr. Nephrol.* 2000;14: 495- 8.
- [50] Mandel LJ. Metabolic substrates, cellular energy production, and the regulation of proximal tubular transport. *Annu. Rev. Physiol.* 1985;47:85-101.
- [51] Austin JH. Metachromatic form of diffuse cerebral sclerosis. III. Significance of sulfatide and other lipid abnormalities in white matter and kidney. *Neurology* 1960; 10:47-83.
- [52] Chisholm CA, Vavelidis F, Lovell MA, et al. Prenatal diagnosis of multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: association with elevated alpha-fetoprotein and cystic renal changes. *Prenat. Diagn.* 2001; 21:856-9.
- [53] Amita M, Srivastava P, Mandal K, De S, Phadke SR. Fanconi-Bickel Syndrome: Another Novel Mutation in SLC2A2. *Indian J Pediatr.* 2017;84(3):236-237.
- [54] De Lonlay P, Dubois S, Valayannopoulos V, Depondt E., Ottolenghi C, Rabier D. Intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie. In: *Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme.* Springer, Paris.
- [55] Gissen P, Johnson CA, et al: Mutations in VPS33B, encoding a regulator of SNARE-dependent membrane fusion, cause arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) syndrome, *Nat Genet*36(4):400-404, 2004.
- [56] Chang IJ, He M, Lam CT. Congenital disorders of glycosylation. *Ann Transl Med.* 2018;6(24):477.
- [57] Lederer E, Wagner CA. Clinical aspects of the phosphate transporters NaPi-IIa and NaPi-IIb: mutations and disease associations. *Pflugers Arch.* 2019;471(1):137-148.
- [58] Barbier O, Jacquillet G, Tauc M, et al. Effect of heavy metals on and the handling by, the kidney. *Nephron Physiol* 2005;99:105-10.
- [59] Karasawa T, Steyger PS. An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity. *Toxicol Lett* 2015;237:219-27.
- [60] Izzedine H, Launay-Vacher V, et al: Drug-induced Fanconi's syndrome, *Am J Kidney Dis* 41(2):292-309, 2003.
- [61] Skinner R, Cotterill SJ, et al: Risk factors for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children: a UKCCSG Late Effects Group study. *United Kingdom Children's Cancer Study Group, Br J Cancer* 82(10):1636-45, 2000.

- [62] Loebstein R, Atanackovic G, et al: Risk factors for long-term outcome of ifosfamide-induced nephrotoxicity in children, *J Clin Pharmacol* 39(5):454-61, 1999.
- [63] Macpherson NA, Moscarello MA, et al: Aminoaciduria is an earlier index of renal tubular damage than conventional renal disease markers in the gentamicin-rat model of acute renal failure, *Clin Invest Med* 14(2):101-10, 1991.
- [64] Ram R, Swarnalatha G, Ashok KK, Madhuri HR, Dakshinamurthy KV. Fanconi syndrome following honeybee stings. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(1):315-8.
- [65] Ram R, Adiraju KP, Gudithi S, Dakshinamurthy KV. Renal Manifestations in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Indian J Nephrol*. 2017;27(4):289-293.
- [66] Ryuge A, Ito Y, Yamakawa T, Tanaka H, Yasui H, Mashimo S, Watanabe K. Fanconi Syndrome Associated with Hyponatremia in Two Patients with Legionella Pneumonia. *Intern Med*. 2016;55(23):3479-3484.
- [67] Neimann N, Pierson M, et al: [Familial glomerulo-tubular nephropathy with the de Toni-Debre-Fanconi syndrome], *Arch Fr Pedia-tr* 25(1):43-69, 1968.
- [68] Friedman AL, Trygstad CW, et al: Autosomal dominant Fanconi syndrome with early renal failure, *Am J Med Genet* 2(3):225-32, 1978.
- [69] Fathallah-Shaykh S, Spitzer A. Fanconi syndrome: treatment and medication, 2008. [HTTP://WWW.emedecine.medscape.com/article/981774](http://www.emedecine.medscape.com/article/981774).

Diagnostic prénatal et prise en charge des kystes ovariens foetaux

Prenatal diagnosis and management of fetal ovarian cysts

Ben Hamouda. H ⁽¹⁾, Ghanmi. S ⁽¹⁾, Bouchahda. H ⁽²⁾, Jerbi. S ⁽³⁾,
Nouri. A ⁽⁴⁾, Soua. H ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Service de néonatalogie, CHU Tahar Sfar, 5111 Mahdia, Tunisie

⁽²⁾ Service de gynéco-obstétrique, CHU Tahar Sfar, 5111 Mahdia, Tunisie

⁽³⁾ Service de radiologie, CHU Tahar Sfar, 5111 Mahdia, Tunisie

⁽⁴⁾ Service de chirurgie pédiatrique, CHU Fattouma Bourguiba, 5000 Monastir, Tunisie

RÉSUMÉ

Objectifs : Analyser les caractéristiques cliniques des kystes ovariens foetaux diagnostiqués in utero par l'échographie prénatale et les résultats de la prise en charge postnatale.

Méthodes : Etude rétrospective de 7 kystes ovariens foetaux diagnostiqués in utero par l'échographie prénatale chez 7 foetus avec un suivi clinique et échographique de la naissance jusqu'à la résolution spontanée ou chirurgicale.

Résultats : L'âge gestationnel moyen de diagnostic prénatal par l'échographie des kystes ovariens foetaux était 34,7 semaines. L'échographie foetale avait mis en évidence une masse kystique abdomino-pelvienne dans tous les cas dont 3 kystes (42,8%) avaient déjà un aspect compliqué par une hémorragie intrakystique. Une masse abdominale était palpable à la naissance dans deux cas. L'échographie abdominale postnatale avait confirmé le diagnostic de kyste de l'ovaire avec un aspect anéchogène dans 4 cas et hyperéchogène dans 3 cas. Un complément d'exploration par une tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique abdominale a été pratiqué dans 5 cas. Les kystes siégeaient à droite dans 6 cas et à gauche dans un cas. La taille moyenne des kystes était de 60,8 mm. Une intervention chirurgicale a concerné 4 patientes (57%). Parmi les 4 kystes anéchogènes, deux étaient opérés dont un était rompu ayant nécessité une ovariectomie, et un était ponctionné. Concernant les deux autres kystes, un était ponctionné sous échographie et un était résolu spontanément 2 mois après la naissance. Parmi les 3 kystes hyperéchogènes, deux étaient opérés dont un avait nécessité une ovariectomie avec annexectomie, et un avait nécessité une ponction avec kystectomie. L'autre kyste était résolu spontanément à l'âge de 20 mois.

Conclusion : La surveillance échographique des grossesses permet le diagnostic prénatal de la plupart des kystes ovariens foetaux et de planifier une prise en charge rigoureuse afin d'éviter la survenue de complications et sauvegarder le potentiel de fertilité. Il semble logique de proposer en cas de kyste anéchogène de plus de 50 mm de diamètre, une ponction in utero ou par une coelioscopie dans les premiers jours de vie. Cependant, les kystes hyperéchogènes devraient toujours être enlevés chirurgicalement.

Mots clés : Kyste ovarien foetal ; Diagnostic prénatal ; Echographie ; Prise en charge.

Auteur correspondant :

Dr. BEN HAMOUDA Hechmi

Service de néonatalogie Hôpital Universitaire Tahar Sfar 5111 Mahdia - Tunisie

Tél. : +216 98 688 475 - **Fax :** +216 73 671 579

E-mail : hechmi.benhamouda@rns.tn

SUMMARY

Objectifs : Analyze the clinical characteristics of fetal ovarian cysts diagnosed in utero by prenatal ultrasound and the outcome of postnatal management.

Méthodes : Retrospective study of 7 fetal ovarian cysts diagnosed in utero by prenatal ultrasound in 7 fetuses with clinical and ultrasound follow-up from birth until spontaneous or surgical resolution.

Résultats : The mean gestational age of prenatal diagnosis by ultrasound of fetal ovarian cysts was 34.7 weeks. Fetal ultrasound showed an abdominal-pelvic cystic mass in all cases, 3 of which (42.8%) were already complicated by intracystic hemorrhage. An abdominal mass was palpable at birth in two cases. Postnatal abdominal ultrasound confirmed the diagnosis of ovarian cyst with an anechoic aspect in 4 cases and hyperechoic in 3 cases. Additional computed tomography or abdominal magnetic resonance imaging was performed in 5 cases. The cysts sat on the right in 6 cases and left in one case. The mean size of the cysts was 60.8 mm. A surgical procedure was performed in 4 patients (57%). Of the four anechoic cysts, two were operated, one of which was ruptured requiring oophorectomy, and one was punctured. Concerning the two other cysts, one was punctured under ultrasound and one was resolved spontaneously 2 months after the birth. Among the 3 hyperechoic cysts, two were operated, one of which required an oophorectomy with adnexectomy, and one required a puncture with cystectomy. The other cyst was resolved spontaneously at the age of 20 months.

Conclusion : Ultrasound monitoring of pregnancies allows prenatal diagnosis of most fetal ovarian cysts and planning for careful management in order to avoid complications and safeguard fertility potential. It seems logical to propose in case of anechoic cyst more than 50 mm in diameter, a puncture in utero or by a laparoscopy in the first days of life. However, hyperechogenic cysts should always be removed surgically.

Key-words : Fetal ovarian cyst ; Prenatal diagnosis; Ultrasonography ; Management.

INTRODUCTION

Les kystes ovariens fœtaux représentent les principales masses intra-abdominales du fœtus de sexe féminin. Depuis l'avènement de l'échographie prénatale de routine, la plupart de ces kystes ovariens fœtaux sont détectés in utero. L'incidence des kystes ovariens cliniquement significatifs est estimée à 1 pour 2500 naissances vivantes [1].

Qu'ils soient simples ou compliqués, avant ou après la naissance, les kystes ovariens fœtaux sont le plus souvent asymptomatiques, et si l'échographie prénatale n'a pas été réalisée, ces kystes seraient le plus souvent inconnus dans la période postnatale [2].

La majorité de ces kystes sont fonctionnels, dé-

couverts au cours du troisième trimestre de la grossesse et régressent spontanément in utero ou dans les premiers mois de vie. Toutefois, les kystes simples volumineux et ceux compliqués de torsion, d'hémorragie intrakystique ou de rupture peuvent mettre en jeu le pronostic de l'ovaire et nécessiter une intervention chirurgicale périnatale [3]. Cependant, la prise en charge pré et postnatale est controversée, mais elle doit viser à préserver le tissu ovarien. Certains chirurgiens préconisent l'observation initiale, tandis que d'autres recommandent une intervention immédiate en fonction de la taille du kyste et des complications. [2,4]. Le but de la présente étude était d'analyser les caractéristiques cliniques des kystes ovariens fœtaux diagnostiqués in utero par l'échographie prénatale et les résultats de la prise en charge postnatale.

METHODS

Il s'agit d'une étude rétrospective de 7 kystes ovariens fœtaux diagnostiqués in utero par l'échographie prénatale de routine chez 7 fœtus entre janvier 2005 et décembre 2016 et suivis dans notre de néonatalogie de la naissance jusqu'à la résolution spontanée ou chirurgicale. Pour chacun de ces fœtus, le diagnostic a été porté devant la découverte d'une image kystique ou mixte abdomino-pelvienne de taille supérieure à 20 mm évocatrice d'un kyste l'ovaire. Les kystes anéchogènes à paroi fine ont été considérés comme simples et les kystes hyperéchogènes hétérogènes ont été considérés comme compliqués de torsion ou d'hémorragie intra-kystique. Aucune imagerie par résonance magnétique fœtale n'a été réalisée. L'attitude préconisée par les obstétriciens était l'expectative et la surveillance échographique jusqu'à l'accouchement. Aucune ponction in utero n'a été pratiquée durant cette période d'étude. Après la naissance, tous les nouveau-nés ont eu une évaluation clinique et échographique approfondie avec un complément d'exploration par une tomographie par ordinateur ou imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominale pratiquée dans 5 cas afin de rechercher d'autres anomalies associées et définir les modalités de la prise en charge postnatale. La gestion de chaque kyste était basée sur une décision des chirurgiens pédiatres lors d'un staff pluridisciplinaire.

RESULTATS

L'âge gestationnel moyen de diagnostic des kystes ovariens fœtaux était 34,7 semaines avec des extrêmes allant de 24 à 40 semaines.

L'échographie fœtale avait mis en évidence une masse kystique abdomino-pelvienne dans tous les cas dont 3 kystes (42,8%) avaient déjà un aspect hyperéchogène évoquant une hémorragie intrakystique (Fig. 1).



Figure 1 : Echographie fœtale à 40 SA : Masse kystique pelvienne d'aspect hyperéchogène

Le côté n'a pas pu être spécifié dans tous les cas et le diamètre des kystes au moment du diagnostic anténatal n'a été précisé que dans 3 cas (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et prise en charge des kystes ovariens de nos patientes.

N°	Diagnostic anténatal			Diagnostic postnatal				Traitement	Evolution
	Terme (SA)	Aspect échographique	Diamètre (mm)	Age	Aspect échographique	coté	Diamètre (mm)		
1	32	Anéchogène	-	1 jour	Anéchogène	Droit	60	Laparotomie à 14 jours Ponction Liquide citrin	Favorable
2	38	Anéchogène	90	1 jour	Anéchogène	Droit	90	Laparotomie à 1 jour Kyste rompu kystectomie Ovariectomie	Favorable
3	36	Anéchogène	-	3 jours	Anéchogène	Gauche	25	Surveillance	Disparition à 2 mois
4	35	Anéchogène	67	1 jour	Anéchogène	Droit	60	Ponction sous échographie à 28 jours Liquide citrin	Disparition
5	38	Hyperéchogène	-	2 jours	Hyperéchogène	Droit	70	Laparotomie à 12 jours Kyste tordu Ovariectomie Annexectomie	Favorable
6	24	Hyperéchogène	-	2 jours	Hyperéchogène	Droit	80	Surveillance	Disparition à 20 mois
7	40	Hyperéchogène	39	2 jours	Hyperéchogène	Droit	41	Laparotomie à 53 jours Kyste tordu Ponction Kystectomie	Favorable

L'aspect échographique des kystes était resté le même jusqu'à l'accouchement qui a été fait par voie basse dans 6 cas et par césarienne pour une présentation de siège dans un cas. Pour l'ensemble de ces grossesses, une seule mère était connue diabétique traitée par insuline depuis 3 ans.

Tous les nouveau-nés étaient nés à terme avec un poids de naissance moyen de 3528 g. Une masse abdominopelvienne était palpable à la naissance dans deux cas. L'échographie abdominale postnatale réalisée entre le premier et le 3ème jour de vie avait confirmé le diagnostic de kyste de l'ovaire avec un aspect anéchogène dans 4 cas (Fig. 2) et hyperéchogène dans 3 cas (Fig. 3).

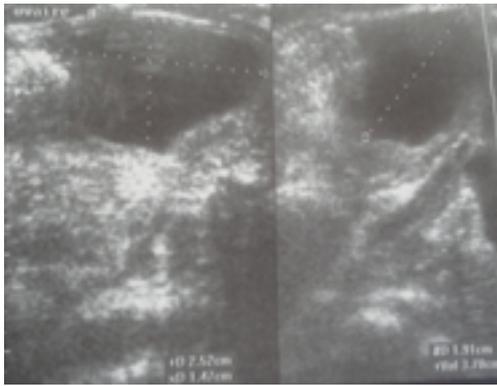


Figure 2 : Echographie abdominale au 3^{ème} jour de vie : Kyste de l'ovaire simple d'aspect anéchogène

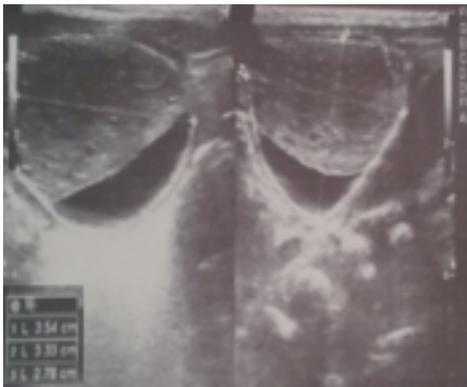


Figure 3 : Echographie abdominale au 2^{ème} jour de vie : Kyste de l'ovaire compliqué avec un niveau hyperéchogène

Elle a par ailleurs mis en évidence un épanchement péritonéal évoquant un kyste de l'ovaire rompu. Un complément d'exploration par une tomodensitométrie ou IRM abdominale a été pratiqué dans 5 cas (Fig. 4 et 5), permettant de confirmer les données de l'échographie abdominale postnatale et d'éliminer d'autres anomalies associées aux kystes ovariens.

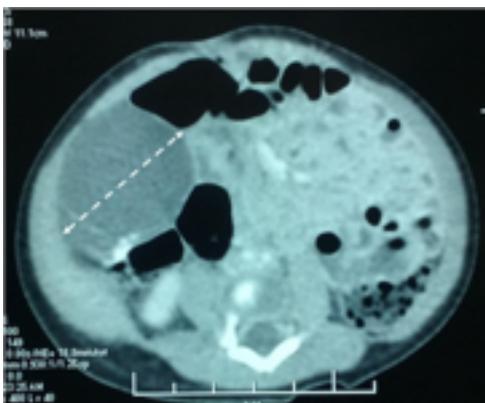


Figure 4 : Scanner abdominal au 10^{ème} jour de vie : Kyste de l'ovaire droit compliqué d'aspect hyperdense avec des calcifications

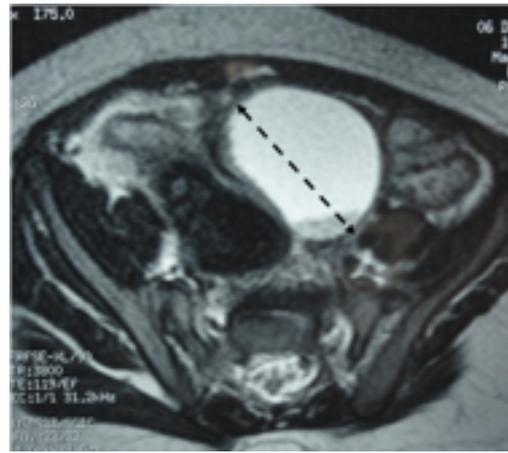


Figure 5 : IRM abdominale au 8^{ème} mois de vie : Kyste de l'ovaire gauche compliqué d'aspect hémorragique

Les kystes siégeaient à droite dans 6 cas et à gauche dans un cas. La taille moyenne des kystes était de 60,8 mm avec des extrêmes allant de 25 à 90 mm. Le kyste de l'ovaire était associé à un kyste méso-sigmoïde dans un cas et à un syndrome de la jonction pyélo-urétérale non obstructif du côté controlatéral dans un autre cas. Une intervention chirurgicale a concerné 4 patientes (57 %) à un âge moyen de 20 jours avec des extrêmes allant de 1 à 53 jours. Parmi les 4 kystes anéchogènes, deux étaient opérés dont un était rompu ayant nécessité une ovariectomie, et un était ponctionné. Concernant les deux autres kystes, un était ponctionné sous échographie à l'âge de 28 jours et un était résolu spontanément 2 mois après la naissance. Parmi les 3 kystes hyperéchogènes, deux étaient opérés dont un avait nécessité une ovariectomie avec annexectomie, et un avait nécessité une ponction avec kystectomie. L'autre kyste était résolu spontanément à l'âge de 20 mois. L'analyse anatomopathologique des 4 pièces opératoires a confirmé la présence dans tous les cas, de structures folliculaires ou folliculo-lutéiniques confirmant le diagnostic de kyste fonctionnel de l'ovaire dont deux simples et deux compliqués contenant des dépôts fibrineux nécrotiques et des calcifications.

DISCUSSION

Les kystes ovariens fœtaux représentent les tumeurs abdominales les plus fréquentes du fœtus de sexe féminin et sont observés chez plus 30% des nouveau-nés femelles décédés au cours de la période néonatale [5]. La majorité de ces kystes sont fonctionnels, de nature folliculaire ou folliculo-lutéinique et se résolvent spontanément après la naissance. En raison des progrès de la technologie et de l'utilisation systématique de l'échographie en obstétrique, ces kystes ovariens sont maintenant fréquemment détectés au cours de la grossesse. Seuls les kystes dont le diamètre dépasse 20 mm peuvent être considérés comme pathologiques [2,4].

L'étiologie des kystes ovariens fœtaux n'est pas tout à fait claire. La maturation de l'axe hypota-

lamus-hypophyso-ovarien commence à partir de la 29^{ème} semaine de gestation sous l'effet des niveaux élevés de l'œstrogène fœtoplacentaire [6].

Plusieurs théories ont été postulées pour expliquer la genèse des kystes ovariens et qui sont responsables de l'hyperstimulation gonadique chez les fœtus prématurés en particuliers l'immaturité de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien du fœtus, les taux élevés des gonadotrophines pituitaires fœtales, des œstrogènes maternels et de la gonadotrophine chorionique humaine (β -HCG) placentaire [6,7].

Ceci expliquerait leur plus grande incidence chez le fœtus de mères toxémiques ou diabétiques et en cas d'immunisation rhésus [3]. Par ailleurs, la prématurité, les gonades dysgéniques et l'hypothyroïdie fœtale sont également considérées comme des étiologies possibles des kystes ovariens fœtaux [7]. Dans notre série, une seule mère était connue diabétique de type 1 traitée par insuline depuis 3 ans.

Comme dans notre série, la plupart des kystes ovariens fœtaux sont découverts après la 28^{ème} semaine de gestation et sont unilatéraux, siégeant le plus souvent du côté droit. Bien que les kystes ovariens fœtaux soient considérés comme une pathologie du troisième trimestre, une découverte plus précoce est possible. [2,3,5]. Le diagnostic a été porté à 24 semaines de gestation chez une de nos patientes. L'échographie prénatale faite par un praticien entraîné est généralement suffisante pour poser le diagnostic de kyste de l'ovaire chez le fœtus [3,8]. Elle permet également de préciser sa taille, sa localisation et son caractère simple ou compliqué selon la classification de Nussbaum [9]. Les kystes simples sont anéchogènes, à paroi fine et homogènes, alors que les kystes compliqués de torsion ou d'hémorragie intra-kystique sont hyperéchogènes et hétérogènes. Le diagnostic différentiel des kystes ovariens fœtaux se pose rarement avec les kystes méésentériques et uraciques, les duplications et les atrésies digestives, les kystes rénaux et surrenaliens, les urétérocèles, la péritonite méconiale pseudokystique, les kystes du cholédoque et du pancréas, les hydro-hématocolpos, les méningocèles antérieures, les tératomes et les lymphangiomes kystiques [10]. Dans certains cas, il est parfois difficile de déterminer avec certitude le diagnostic des kystes ovariens fœtaux avant la naissance justifiant le recours à l'IRM fœtale qui permet de fournir des informations diagnostiques plus précises que l'échographie fœtale en particuliers la détermination des complications, la recherche d'autres anomalies congénitales associées et la planification des modalités de la prise en charge pré et postnatale [11,12]. Aucune IRM fœtale n'a été faite dans nos cas en raison des difficultés des parturientes à l'accessibilité à cet examen.

La majorité des kystes ovariens fœtaux sont simples, de petite taille inférieure à 50 mm de diamètre et régressent spontanément in utero ou bien dans les premiers mois de vie en raison d'une réduction de la stimulation hormonale maternelle [2,4,6]. Cependant, diverses complications peuvent survenir au

cours de l'évolution, in utero ou après la naissance, telles que la compression d'autres viscères, la rupture du kyste et l'hémorragie intrakystique qui est souvent secondaire à une torsion ovarienne conduisant à la perte de l'ovaire [10,13]. L'évaluation de ce risque et le moment de survenu de la torsion sont difficiles à déterminer. Les chiffres retrouvés dans la littérature varient de 33 à 67 % et la plupart des auteurs s'accordent que cette complication surviendrait souvent juste avant la naissance [2-4]. Il a été suggéré que cette complication dépend de la taille du kyste fœtal de l'ovaire. Cependant, aucune corrélation n'a été observée dans plusieurs études [2,3,6,11]. Dans notre série, 42,8% des kystes avaient déjà un aspect compliqué de torsion avec une hémorragie intrakystique au moment du diagnostic prénatal et nous avons noté légère différence entre la taille moyenne des kystes simples et celle des kystes compliqués de torsion. Le diamètre moyen des kystes ovariens simples était de 58,7 mm, alors que celui des kystes compliqués était de 63,6 mm (Tableau I).

Qu'ils soient simples ou hémorragiques, les kystes ovariens fœtaux sont le plus souvent asymptomatiques et la prise en charge pré et postnatale reste encore controversée. L'objectif de cette prise en charge est de sauvegarder le parenchyme de l'ovaire porteur du kyste [2,4,6]. En anténatal, une fois le diagnostic de kyste de l'ovaire est fait chez le fœtus, la plupart des auteurs recommandent une surveillance échographique régulière tous les quinze jours jusqu'à la naissance pour surveiller les changements de taille ou d'échogénicité de ce kyste afin de détecter des signes de torsion [1,5,10]. Généralement, la taille et l'aspect du kyste, même s'il est volumineux, ne doivent pas modifier la prise en charge obstétricale. La grossesse doit être menée à terme, l'accouchement spontané par voie basse est toujours possible et la césarienne n'est indiquée que pour des raisons obstétricales non liées au kyste fœtal de l'ovaire [3,12]. Cependant, la présence d'un kyste bilatéral peut constituer un argument pour l'induction d'une naissance prématurée après maturation pulmonaire en vue d'une chirurgie postnatale conservatrice pour sauver l'ovaire [2]. En revanche, la prise en charge anténatale des kystes de grande taille supérieure à 50 mm de diamètre est aussi controversée. Certains auteurs suggèrent une surveillance échographique sérieuse de ces kystes, à moins qu'ils deviennent persistants ou compliqués, au cours desquels, l'excision du kyste avec épargne de tissu ovarien est recommandée en postnatal immédiat [13], d'autres recommandent une aspiration prénatale par ponction échoguidée en raison d'un risque accru de complication [3,10,12]. Cependant, les risques de cette ponction anténatale semblent plus importants que la perte de l'ovaire avec un risque de récurrence du kyste du fait de la poursuite de la stimulation hormonale [2]. En postnatal, la majorité des auteurs recommandent une surveillance échographique tous les 3 mois des kystes simples asymptomatiques, quelque soit leurs

tailles, jusqu'à la résolution spontanée au cours des premiers mois de vie. Cette surveillance sans intervention chirurgicale peut se poursuivre au-delà de 12 mois, à moins que ces kystes restent volumineux ou deviennent symptomatiques indiquant une aspiration par ponction échoguidée s'ils sont faciles à atteindre ou bien par voie laparoscopique [2,10]. L'excision chirurgicale dans les premiers jours de vie n'est justifiée que dans les kystes compliqués avec des signes d'hémorragie intrakystique apparue dans la période très proche de la naissance. [4,6]. Cependant, certains auteurs recommandent une prise en charge conservatrice des kystes compliqués asymptomatiques avec une surveillance clinique et échographique tous les 3 mois jusqu'à la disparition de ces kystes et l'excision chirurgicale n'est réservée qu'à ceux calcifiés ou incomplètement résorbés au de-là de 6 mois [14]. Dans notre série, parmi les 3 kystes compliqués, deux étaient opérés et un était résolu spontanément à l'âge de 20 mois.

CONCLUSION

Depuis la généralisation de l'échographie dans la surveillance de la grossesse, la découverte des kystes ovariens fœtaux est devenue de plus en plus fréquente permettant ainsi, une prise en charge rigoureuse anté et postnatale et d'éviter la survenue des complications afin de sauvegarder le potentiel de fertilité. Selon la taille et la complexité de ces kystes, la prise en charge peut aller de la simple surveillance clinique et échographique à l'aspiration échoguidée, à l'intervention chirurgicale laparoscopique ou ouverte. Ces procédures invasives peuvent aider à prévenir la torsion ovarienne.

Conflits d'intérêt : Aucun.

RÉFÉRENCES

[1] Bryant AE, Laufer MR. Fetal ovarian cysts : incidence, diagnosis and management. *J Reprod Med* 2004; 49 :329-37.

[2] Galinier P, Carfagna L, Juricic M, Lemasson F, Moscovici J, Guitard J, et al. Fetal ovarian cysts management and ovarian prognosis: a report of 82 cases. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 2004-9.

[3] Perrotin F, Roy F, Potin J, Lardy H, Lansac J, Body G. Ultrasonographic diagnosis and prenatal management of fetal ovarian cysts. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2000; 29 :161-9.

[4] Papic JC, Billmire DF, Rescorla FJ, Finnell SM, Leys CM. Management of neonatal ovarian cysts and its effect on ovarian preservation. *J Pediatr Surg* 2014; 49 :990-4.

[5] Heling KS, Chaoui R, Kirchmair F, Stadie S, Bollmann R. Fetal ovarian cysts: prenatal diagnosis, management and postnatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20 :47-50.

[6] Shimada T, Miura K, Gotoh H, Nakayama D, Masuzaki H. Management of prenatal ovarian cysts. *Early Hum Dev* 2008; 84 :417-20.

[7] Anand CV, Venkatesan K. Neonatal ovarian cyst with torsion. *Apollo Medicine* 2011; 8: 313-4.

[8] Karaşahin KE, Gezginç K, Ulubay M, Ergün A. Fetal ovarian cysts diagnosed during prenatal ultrasound screening. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008; 47 :215-7.

[9] Nussbaum AR, Sanders RC, Hartman DS, Dudgeon DL, Parmley TH. Neonatal ovarian cysts; sonographic-pathologic correlation. *Radiology* 1988; 168 :817-21.

[10] Matthews MAB, Raval MV, Watkins DJ, King D. Diagnosis and management of an ovarian cyst complicated by torsion in utero: A case report. *J Ped Surg Case Reports* 2014; 2 : 20-2.

[11] Nemec U, Nemec SF, Bettelheim D, Brugger PC, Horcher E, Schöpf V, et al. Ovarian cysts on prenatal MRI. *Eur J Radiol* 2012; 81 : 1937-44.

[12] Trinh TW, Kennedy AM. Fetal ovarian cysts: review of imaging spectrum, differential diagnosis, management, and outcome. *Radiographics* 2015; 35 :621-35.

[13] Soccorso G, Walker J. A giant ovarian cyst in a neonate. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009; 22:e17-20.

[14] Cesca E, Midrio P, Boscolo-Berto R, Snijders D, Salvador L, D'Antona D, et al. Conservative treatment for complex neonatal ovarian cysts: a long-term followup analysis. *J Pediatr Surg* 2013;48:510e5.

The role of molecular approach in the diagnosis of Prader-Willi syndrome : the experience of a Tunisian laboratory

Halleb. Y ⁽¹⁾, Nouri. S ⁽²⁾, Touati. A ⁽¹⁾, Mathlouthi. J ⁽²⁾, Barka. M ⁽²⁾, Chioukh. Fz ⁽³⁾, Bouguila. J ⁽⁴⁾, Soyah. N ⁽⁴⁾, Sboui. A ⁽⁵⁾, Kmiha. S ⁽⁶⁾, Mougou. S ⁽¹⁾, Gribaa. M ⁽¹⁾, Monastiri. K ⁽³⁾, Mahdhaoui. N ⁽²⁾, Saad. A ⁽¹⁾, H'mida. D ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Department of Cytogenetics, Molecular Genetics and Reproductive Biology, UH Farhat HACHED, Sousse, Tunisia

⁽²⁾ Department of neonatology, UH Farhat HACHED, Sousse, Tunisia

⁽³⁾ Department of neonatology, UH Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisia

⁽⁴⁾ Department of pediatrics, UH Farhat HACHED, Sousse, Tunisia

⁽⁵⁾ Department of pediatrics, UH Ibn EL JAZZAR, Kairouan, Tunisia

⁽⁶⁾ Department of pediatrics, UH Hedi CHAKER, Sfax, Tunisia

ABSTRACT

Prader Willi syndrome (PWS) is a rare genetic disorder that affects an estimated 1 in 10,000 to 30,000 people worldwide. It is a complex multisystemic condition. PWS is a model of genomic imprinting. The underlying genetic disorder is a function loss of 15q11-13 region of paternal origin due either to a microdeletion of paternal origin, a uniparental disomy (UPD) of maternal origin or more rarely to a mutation of the imprint center located near the region 15q11-13. In this study, we discuss the optimal strategy for the genetic diagnosis of PWS by comparing cytogenetic techniques and molecular analysis and their contributions to the various mechanisms of PWS. This molecular genetic test should be proposed in the face of any clinical suspicion of PWS.

Key words : Prader willi syndrome, genomic imprinting, maternal disomie, paternal deletion, molecular analysis.

RÉSUMÉ

Le syndrome de Prader Willi (PWS) est une maladie génétique rare qui touche environ 1 personne sur 10 000 à 30 000 dans le monde. C'est une condition multisystémique complexe. PWS est un modèle d'empreinte génomique. Cette anomalie d'empreinte est une perte de fonction de la région 15q11-13 d'origine paternelle due à une microdélétion d'origine paternelle, une disomie uniparentale (UPD) d'origine maternelle ou plus rarement à une mutation du centre d'empreinte située à proximité de la région 15q11-13. Dans cette étude, nous discutons la stratégie optimale pour le diagnostic génétique de PWS au moyen de techniques cytogénétiques et d'analyse moléculaire et de leurs contributions aux divers mécanismes de PWS. Ce test génétique moléculaire devrait être proposé face à toute suspicion clinique de SPW.

Mots-clés : syndrome de Prader Willi, anomalie d'empreinte, disomie maternelle, délétion paternelle, analyse moléculaire.

INTRODUCTION

Prader Willi Syndrome (PWS) is a rare genetic disorder. It is an important cause of genetic retardation and one of the main causes of syndromic obesity in children (1). It is characterized by hypothalamic-pituitary dysfunction causing a major hypotonia during the neonatal period and the first two years of life. From childhood to adulthood, the major call signs are: hyperphagia leading to morbid obesity, learning difficulties, behavioral disorders and even major psychiatric disorders (2)(3). SPW is a model of genomic imprinting. The underlying genetic disorder is a function loss of 15q11-13 region of paternal origin due either to a microdeletion of paternal origin, a uniparental disomy (UPD) of maternal origin or more rarely to a mutation of the imprint center located near the region 15q11-13 (3). We present in this work an optimal strategy for the genetic diagnosis of PWS. Indeed, we provide molecular diagnostic evidence of PWS in 15 patients, specifying the underlying molecular mechanisms and the specific genetic counseling that breaks down and the procedures for prenatal diagnosis.

Materials and methods

We conducted an analytical and descriptive cross-sectional study of 15 Tunisian patients presenting with PWS. The 15 patients were referred to our laboratory for investigation of neonatal hypotonia during the time period between 2010 and 2015 by the neonatology and pediatric departments of Farhat Hached University Hospital in Sousse, Monastir maternity and neonatology center, the department of pediatrics of Monastir and the department of pediatrics of the hospital Ibn El JAZZAR of Kairouan. Patients previously diagnosed with 15q11q13 deletion by in situ fluorescence hybridization (FISH) were not included in this work. The DNA of the patients was extracted from 3 ml of peripheral venous blood sample taken from a tube containing an anticoagulant "EDTA". The extraction was carried out using QIAGEN's "FexiGeneDNA kit" from the blood leukocytes according to the manufacturer's recommendations. Molecular analysis was carried out in accordance with international recommendations by first using the MS-MLPA technique (Methylation Specific Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification) which is a semi-quantitative technique. It is a variant of the MLPA technique which allows the simultaneous detection of variations in the number of copies of several specific sequences of the genome. The MS-MLPA is distinguished from MLPA by its property of detecting methylation abnormalities in specific sites of the genome. This is accomplished by the addition of a methylation-sensitive restriction enzyme digesting step that does not cleave the DNA when the cytosines of its restriction site are methylated. Thus, once hybridized to the patient's genome, the probes carrying the unmethylated restriction site will be digested by the enzyme and thus will not be amplified. Conversely, when the restriction site contains methylated cytosines, the probe will not be cleaved and amplified. Thus, we obtain for the probes which target regions differentially methylated according to their parental origin, an amplification product which corresponds to half of that which is expected. This allows us to study the methylation profile of each of these regions and detect any changes. While MLPA detects 15q11q13 deletions, MS-MLPA detects methylation abnormalities (maternal disomy and mutation of the imprint center). To confirm a DUP, we use a second technique, the primed PCR triplet (TP-PCR), which is a variant of the fluorescent PCR. This technique allows to confirm the uniparental disomy by analysing the microsatellite markers type STR (Short Tandem Repeat). STRs are short DNA-based repeats, distributed throughout the genome, and the size of which may vary from one individual to another within the population. Since these repetitions are transmitted in a Mendelian way, each individual has 2 alleles of each repetition, one transmitted by the chromosome of paternal origin and the other by the chromosome of maternal origin. The analysis of several microsatellite-type STR markers located in 15q11q13 enabled us to determine in some of our patients whether they received a chromosome 15 from each parent (two-parent origin) or both of its chromosomes are derived from the same parent (UPD). The fluorescent PCR products resulting from the MLPA, MS-MLPA and TP-PCR reactions are analyzed by the ABI 310 and 3500 genetic analyzers. The results of MLPA and MS-MLPA are analyzed by the "GeneMarker" software. The results of TP-PCR are analyzed by the "Genotyper®" software.

Results

The admission pattern consisted for our patients in generalized hypotonia, associated or not with facial dysmorphism, obesity, anomaly of the external genital organs, hyperphagia and psychomotor retardation. Ten of our patients were male compared to only five girls. A maternal age of more than 35 years was observed in 6 mothers (Table 1).

Tableau 1 : Table summarizing the clinical and genetic characteristics of our 15 patients.

Patient	Sex	Mother's Age	Antenatal Ultrasound	Terme	Age Of Diagnosis	Birth Weight	Clinical Signs			Mechanism
							Global hypotony	Facial dysmorphism	Hypogonadism	
1	M	24 years	Hydramnios	36 weeks + 3D	First hour of life	2500g	+	+++	+	Paternal deletion
2	M	43 years	oligohydramnios, IUGR	36 weeks	First hour of life	1930g	+	+/-	+	Maternal disomy or mutation of impression center
3	M	28 years	Normal	35 weeks + 2D	First hour of life	2090g	+	+/-	-	Paternal deletion
4	F	35 years	Normal	38 weeks + 5D	First hour of life	2750g	+	+++	+	Maternal disomie
5	F	24 years	Hydramnios	41 weeks	20 days	2200g	+	+	-	Paternal deletion
6	M	36 years	Normal	34 weeks	1 months et 4 days	2330g	+	-	-	Maternal disomie
7	M	36 years	Normal	39 weeks	17 days	2400g	+	-	-	Maternal disomie
8	M	40 years	Normal	42 weeks	First hour of life	2800g	+	+/-	+	Maternal disomy or mutation of impression center

9	F	NP	NP	41 weeks	8 months	2400g	+	-	-	Paternal deletion
10	F	31 years	NP	Full-term	1 year and 4 months	2700g	+	+	-	Paternal deletion
11	M	NP	IUGR	36 weeks + 6D	8 months	NP	+	-	-	Paternal deletion
12	M	31 years	Hydramnios	38 weeks	4 years	2280g	+	+	+	Maternal disomy or mutation of impression center
13	M	NP	NP	NP	6 months	NP	+	+	+	Paternal deletion
14	F	44 years	IUGR	post-term	14 years	2000g	+	-	-	Maternal disomie
15	M	40 years	IUGR	Post-term	11 months	2900g	+	+	+	Maternal disomy

Abbreviations :

M: Male, F: Female, g : gram, H: hour, D: day, IUGR: Intrauterine growth restriction
 + present, +++ net, +/- discreet, - absent
 NP : not precised

We detected a 15q11q13 deletion of paternal origin in 7 patients (46.6%) and maternal disomy in 5 other patients (33.33%) (figure 1) (Table 1).

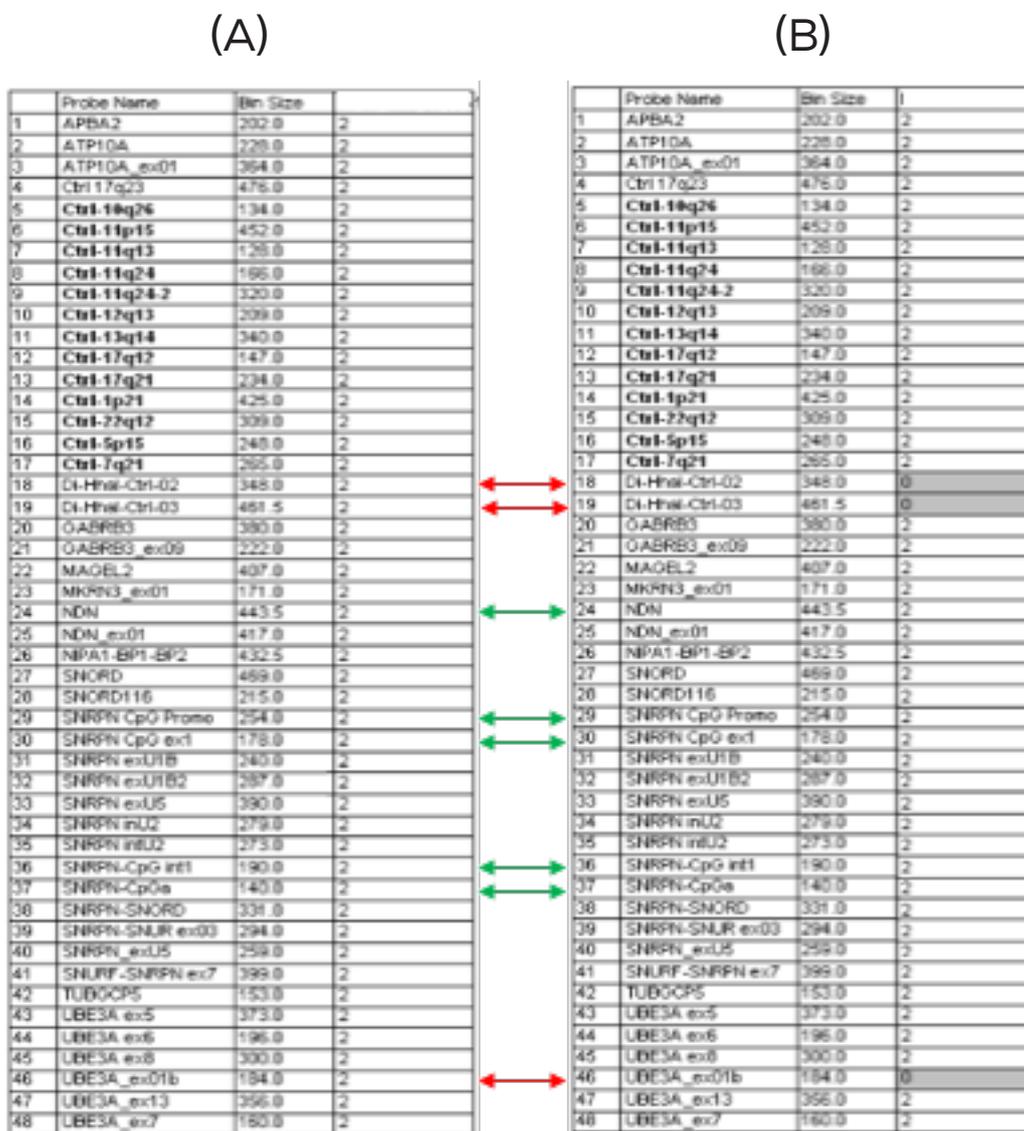


Figure 1 : MS-MLPA profiles before (A) and after (B) enzymatic digestion indicating a maternal disomy.

P : paternal, *M* : maternal

The 3 red arrows indicate the methylation-sensitive probes or digestion controls reduced from 2 copies to no copy after digestion thus validating the digestion reaction. The green arrows indicate the differentially methylated probes.

lated probes remaining undigested, which clearly indicates the presence of two methylated copies corresponding to either 2 maternal copies or a maternal copy and a paternal copy with mutation of the impression center.

In 3 newborn babies (# 2, # 8 and # 12), disomy remains the most likely genetic mechanism, although the latter could not be confirmed by TP-PCR, in the absence of parental DNA. Our patients with paternal deletion (#1, #3, #5, #9, #10, #11, and #13) presented themselves with a clinical picture strongly suggestive of the SPW. Indeed, in addition to hypotonia, facial dysmorphism and hypogonadism are noted.

Children with maternal disomy (#4, #6, #7, #14, #15) have a lighter phenotype with very discrete or absent facial dysmorphism, less severe hypotonia, absence of hyperphagia and better development.

The MLPA technique allowed delimiting the size of the deletion for these patients with paternal deletion.

Patients number #1 and #13 carry respectively a 2,7 Mega bases deletion and a 1,7 Mega bases deletion and present a complete and typical clinical picture.

Despite the fact that patients number #5 (figure2) and #10 carry the same 2,7 Mega bases deletion containing the same genes as patient #1, they don't present the identical clinical signs.

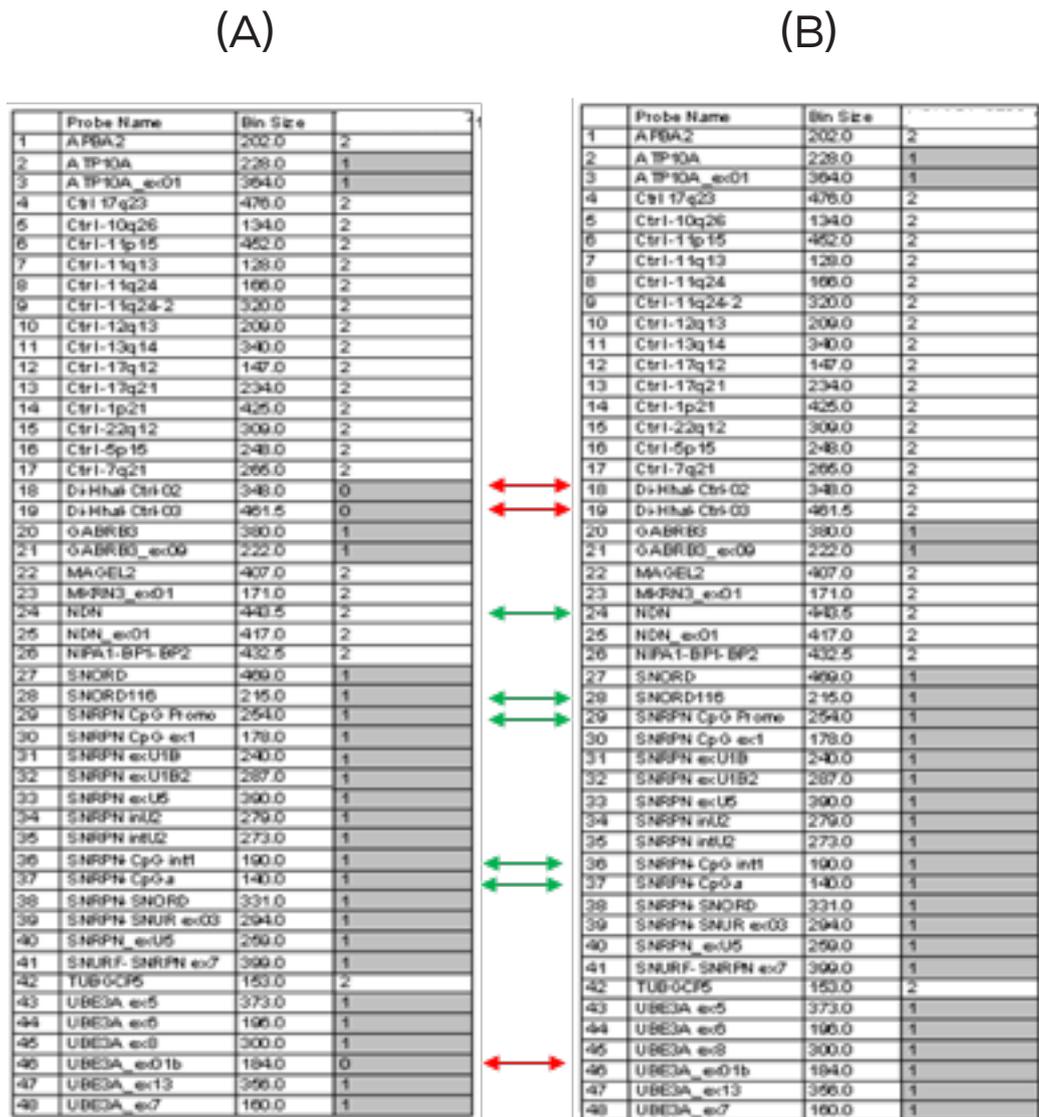


Figure 2 : MS-MLPA profiles before (A) and after (B) enzymatic digestion indicating a paternal deletion.

The 3 red arrows indicate the methylation-sensitive probes or digestion controls reduced from 2 copies to no copy after digestion thus validating the digestion reaction.

The green arrows indicate the differentially methylated probes found in a single copy before and after digestion, which indicates the presence of a single maternal methylated copy and thus the presence of a paternal deletion.

They only have hypotonia and facial dysmorphism (figure 3). Patients number #9 and #11 carry a 2,7 Mega bases deletion as well and have only hypotonia.

Patient number #3 carries a 1,4 Mega bases deletion with a less severe phenotype consisting of hypotonia.



Figure 3 : facial dysmorphism and general hypotonia of patient #5.

A broad front, a bitemporal retraction, almond-shaped eyes, low implanted ears, a thin upper lip, a micro-retrognathism, base of the nose wide and flattened, an accentuation of the nasolabial folds.

DISCUSSION

Once the diagnosis of PWS is performed, it is essential to establish a genetic diagnosis of certainty not only for the affected child, so that he may benefit from specific and early care, but also for the family because the risk of recurrence depends on the underlying genetic mechanism (5).

Three main mechanisms are involved: paternal 15q11q13 micro-deletion involved in 70% of cases of SPW, maternal uniparental disomy found in 25 to 30% of cases and much more rarely in 1 to 2% of cases a mutation of the imprinting center (6) (7) (8) (Figure 4).

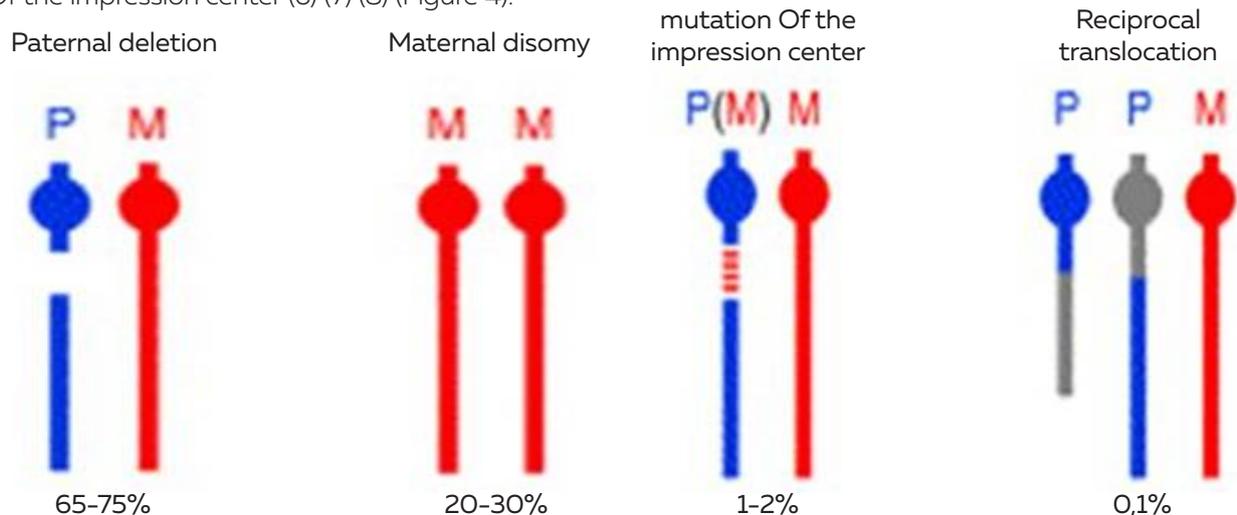


Figure 4 : Molecular mechanisms involved in PWS.

Confrontation of techniques: Since maternal uniparental disomy is involved in almost a third of the causes of SPW, it can only be confirmed by a molecular study. This UPD can in no case be detected by a cytogenetic technique (karyotype + FISH), the latter being able to demonstrate only the deletions. The diagnostic approach should therefore not be limited to cytogenetic analysis and molecular analysis is necessary. In fact, in the case of UPD or mutation of the imprinting center, the FISH will reveal two copies of the SNRPN gene, which can be wrongly excluded from the diagnosis (table 2). The optimal diagnostic approach and according to the international recommendations (5) consists in using directly the study by molecular genetics which makes it possible to confirm or invalidate the diagnosis of PWS whatever is its mechanism. The MLPA and MS-MLPA techniques have the possibility to detect in a single step the methylation disorders and their probable causes, namely deletions, rare duplications, UPD and mutations of the center of imprint (7). They have the advantage of being simpler and quicker to realize with a lower cost and a small amount of DNA required (9). Analysis by MLPA also allows delimiting the exact size in the case of deletion compared to the FISH which uses a single probe of a predefined size. Moreover, those cytogenetic techniques (karyotype and FISH) require costly cell culture with a high cost. Moreover, there is a difficulty in detecting nested deletions of smaller size than the FISH probe (8) (10). While cytogenetic techniques may be faulty in the diagnosis of PWS, they are essential to define the risk of recurrence in the event of future pregnancies in case of deletion (8) (11). Indeed, a deletion can be transmitted by one of the parents, in particular in the case of PWS by the

father. This deletion in the father will define a risk of recurrence which will be 50% for each pregnancy (4) (11).

Characteristics of our study population : Ten of our patients are male (two-thirds) versus only five female. Most studies agree on the lack of predilection for sex. This male predominance would be justified by a greater ease in detecting the signs of hypogonadism in boys (13). This hypogonadism is of central origin. It is characterized in boys by unilateral or bilateral cryptorchidism and scrotal hypoplasia, which are quasi-constant. A micropenis, a hypo-pigmented and slightly wrinkled scrotum are less frequently reported (8). In females, severe absence or hypoplasia of the labia minora and/or the clitoris are noted but the diagnosis remains more difficult (14) (15). In all our patients, neonatal hypotonia was the first clinical sign that made the SPW suspect. This hypotonia manifests itself most often from the prenatal period by a decrease in the active fetal movements (16). This finding may go unnoticed especially if the patient is primitive and the newborn is then diagnosed from the first hours of life to the discovery of neonatal hypotonia (17). This major hypotonia is constant at birth, it is predominantly axial and of varying severity. Facial dysmorphism can be discrete to moderate, often difficult to appreciate in newborns. This dysmorphia associates a narrow forehead, almond-shaped eyes, a fine upper lip, and a mouth in a gendarme's hat or in a circumflex accent (18)(19). During the first 2 years of life, the clinical picture is often marked by dietary difficulties with stagnation by weight. It is not until the second year of life that the appearance of a hyperphagia causing morbid obesity. The clinical picture is most often richer combining a small size, hypogonadism, learning disabilities, behavioral disorders that can go to psychiatric disorders (8) (20)(22). The consequences and management are therefore cumbersome, leading to major difficulties for patients, their families and healthcare teams.

Correlations between genotypes and phenotypes :

Patients with paternal deletion (#1, #3, #5, #9, #10, #11, and #13) present a clinical picture strongly suggestive of the SPW (figure 3) while children with maternal disomy (#4, #6, #7, #14, #15) have a lighter phenotype with very discrete or absent facial dysmorphism (figure 5), less severe hypotonia, absence of hyperphagia and better development (9).



Figure 5 : facial dysmorphism of patient #4.

A broad front, a discreet bitemporal retraction, bilateral ptosis more marked on the left, low implanted ears, thin and drooping upper lip and micro-retrognathism.

This variability of the clinical spectrum in terms of severity is explained by the presence in PWS with UPD of two alleles of the 15q11-13 region, whereas the second allele is lacking in the case of deletion. Indeed, the presence of the second allele even in the case of disomy contributes to attenuate the phenotype.

For the patients with paternal deletion, phenotypes present a very large clinical spectrum even for the same detected size deletion. This may be explained by the limits of the MS-MLPA and TP-PCR techniques in spotting the entire deletion and its exact size.

These results also illustrate the need for collaborations between geneticists, pediatricians, neonatologists and endocrinologists by the genotype-phenotype correlations.

CONCLUSION

PWS remains under-diagnosed in routine diagnostic by the strict use of cytogenetic techniques (karyotype and FISH), which as we have documented are unable to detect abnormalities other than deletions and can therefore miss a third of PWS. This work allowed us to conclude on the interest of the molecular test in confirming the diagnosis of SPW and essentially for the incomplete or atypical forms, apart from the deletions. Given its reliability and availability, this molecular genetic test should indeed be proposed in the face of any clinical suspicion of PWS. The results of this study allowed us to provide diagnostic proof of the PWS and to provide genetic counseling adapted to the families concerned. This genetic counseling is an integral part of the care of the patient and his family. It consists in informing parents about the possibility of recurrence of this disease for possible future pregnancies.

RÉFÉRENCES

- [1] Maité Tauber , Gwenaëlle Diana , Mélanie Glattard et al. Le syndrome de prader willi. Médecine thérapeutique pédiatrie 2006;9(4):251-8.
- [2] Anthony P. Goldstone. Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. Trends Endocrinol Metab. 2004;15(1):12-20.
- [3] A. Vintéjoux, G. Montagnon, G. Dien et al. Severe delayed apnea in neonates and Prader-Willi syndrome: 2 case studies. Archives de Pédiatrie 2009;16:248-51.
- [4] JM DuPont , L Cuisset. Bases génétiques des syndromes de Prader-Willi et d'Angelman : implications pour la conduite du diagnostic biologique. Archives de Pédiatrie 1998;5:418-24.
- [5] Ramsden SC, Clayton-Smith J, Birch R et al. Practice guidelines for the molecular analysis

- of Prader-Willi and Angelman syndromes. *BMC Medical Genetics* 2010;11:70.
- [6] XIN-YU SHAO, RONG ZHANG , CHENG HU et al. Precise Microdeletion Detection of Prader-Willi Syndrome with Array Comparative Genome Hybridization. *BIOMEDICAL AND ENVIRONMENTAL SCIENCES* 2010;23,194-8.
- [7] Procter M, Chou LS, Tang W et al. Molecular diagnosis of Prader-Willi and Angelman syndromes by methylation-specific melting analysis and methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Chem* 2006;52:1276-83.
- [8] Suzanne B. Cassidy, Stuart Schwartz, Jennifer L et al. Prader-Willi Syndrome. *Genetics in Medicine* 2012;14,10-26.
- [9] Eline M. Sepers, Jan P. Schouten. Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA) and Methylation-Specific (MS)-MLPA: Multiplex Detection of DNA/mRNA Copy Number and Methylation Changes. *Molecular diagnostics (second edition)* 2010;183-98.
- [10] Daniel J Driscoll, Jennifer L Miller, Stuart Schwartz et al. Prader-Willi Syndrome. *GeneReviews [Internet]* 1998 University of Washington Seattle (WA) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330>.
- [11] Suzanne B Cassidy and Daniel J Driscoll. Prader-Willi Syndrome *European Journal of Human Genetics* 2009;17,3-13.
- [12] Adams DJ, Clark DA. Common Genetic and Epigenetic Syndromes. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(2):411-26.
- [13] Jill E Emerick and Karen S Vogt. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol* 2013;(1): 14.
- [14] A. Labied, P.A. Opako, S. Sellay et al. Hypogonadisme hypogonadotrophe congénital associé à une obésité. *Annales d'endocrinologie* 2014;75:414-5
- [15] A. F. Radicioni, G. Di Giorgio, G. Grugni et al. Multiple forms of hypogonadism of central, peripheral or combined origin in males with Prader-Willi syndrome. *Clinical Endocrinology* 2012;76,72-7.
- [16] B. Richard-De Ceaurriz, C. Leymarie, A. Godefroy et al. presentation neonatale du syndrome de prader willi : à propos de 5 cas. *Archives de Pédiatrie* 2017 ; 24(11):1115-20.
- [17] Gunay-Aygun M, Schwartz S, O'Riordan MA et al. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 2001; 108: E92.
- [18] Alia Koch, Sidney Eisig. Syndrome with unusual facies. *Atlas of the oral and maxillofacial surgery clinics* 2014; 22 : 205-10.
- [19] Monnereau S, Choulot J.J., Beze-Beyrie P et al. Presentation neonatale du syndrome de Willi-Prader. *Archives de Pédiatrie* 2000;7:573.
- [20] Maïthé Tauber, Denise Thuilleaux, Éric Bieth. Le syndrome de Prader-Willi en 2015. *médecine/sciences* 2015; 31 : 853-60.
- [21] Hartley SL, Maclean WE Jr, Butler MG et al. Maladaptive behaviors and risk factors among the genetic subtypes of Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2005;136:140-5.
- [22] Wattendorf DJ and Muenke M. Prader-Willi syndrome. *Am. Fam. Physician* 2005;72: 827-30.

Évolution des profils épidémiologiques et bactériologiques des infections urinaires fébriles chez l'enfant

Evolution of epidemiological and bacteriological profiles of febrile urinary tract infections in children

Atitallah. S, Yahyaoui. S, Missaoui. N, Berrabeh. R, Assidi. M, Bouyahia. O, Mazigh. S, Boukhthir. S

Université Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, Service de Médecine Infantile C
Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis

INTRODUCTION

Les infections urinaires fébriles (IUF) représentent un motif fréquent de consultation et d'hospitalisation en pédiatrie. Elles sont à l'origine d'un coût de soins non négligeable. En plus du risque infectieux immédiat, ces IUF sont pourvoyeuses de cicatrices rénales pouvant être à l'origine d'hypertension artérielle, de réduction néphronique ou de protéinurie [1,2], notamment en cas de récurrences fréquentes. Le diagnostic d'IUF repose classiquement sur l'association de signes cliniques évocateurs et des données bactériologiques. Toutefois, ce diagnostic peut être difficile chez les jeunes nourrissons en raison de symptômes parfois peu spécifiques et des difficultés de recueil des urines [2,3]. L'antibiothérapie représente la base du traitement des IUF et doit être adéquate en fonction des germes en cause. Cette antibiothérapie de première intention est instaurée en fonction de la présomption d'un germe causal. Toutefois, l'épidémiologie mondiale des IUF a changé de façon majeure et explosive avec l'émergence actuelle des souches de bactéries multirésistantes responsables d'infections urinaires et pouvant conduire dans de nombreux cas à des impasses thérapeutiques [4].

Les données bactériologiques sont alors très importantes dans la décision thérapeutique. La connaissance de l'épidémiologie locale permettra d'améliorer la prise en charge de cette affection et d'en réduire le coût économique en adaptant le choix thérapeutique.

Nous manquons dans notre pays d'études permettant d'évaluer l'évolution des profils épidémiologiques et bactériologiques de l'IUF chez l'enfant au cours des dernières années. Dans ce cadre, nous nous sommes proposés de comparer deux échantillons d'enfants hospitalisés pour IUF au service de Médecine Infantile C de l'Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis durant deux périodes : 2000-2005 et 2010-2015. L'objectif de notre étude était d'étudier l'évolution des profils épidémiologiques et bactériologiques de l'IUF chez l'enfant durant les dernières années.

METHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective, descriptive et analytique des observations d'enfants hospitalisés dans le service de Médecine Infantile C de l'Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis pour IUF durant deux périodes : 2000-2005 et 2010-2015.

Nous avons ainsi colligé un échantillon de 254 cas d'IUF répartis en deux groupes :

- Groupe 1 : enfants hospitalisés entre 2000 et 2005 (105 cas)
- Groupe 2 : enfants hospitalisés entre 2010 et 2015 (149 cas)

Nous avons inclus les dossiers des patients hospitalisés pour IUF au cours de la période d'étude chez qui le diagnostic a été retenu devant un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) positif. Les données ont été saisies puis consignées et analysées au moyen du logiciel SPSS.

Nous avons calculé des fréquences simples et des fréquences relatives (pourcentages) pour les valeurs qualitatives. Nous avons calculé des moyennes, des médianes et des écarts types et déterminé l'étendue pour les variables quantitatives. Nous avons réalisé une comparaison de moyennes ainsi qu'une comparaison de pourcentages.

Auteur correspondant :

Dr. ATITALLAH sofien

E-mail : sofien.atitallah@gmail.com

Les comparaisons de deux moyennes sur séries indépendantes ont été effectuées au moyen du test t de Student. Les comparaisons de pourcentages sur séries indépendantes ont été effectuées par le test de chi-deux de Pearson. En cas de significativité au test de chi-deux et de non validité de ce test, une comparaison de 2 pourcentages par le test exact bilatéral de Fisher a été effectuée.

Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

RESULTATS

Nous avons colligé 254 cas d'infection urinaire fébrile réparties en deux groupes :

- Groupe 1 : enfants hospitalisés entre 2000 et 2005 (105 cas)
- Groupe 2 : enfants hospitalisés entre 2010 et 2015 (149 cas)

Caractéristiques épidémiologiques

Durant la première période d'étude, nous avons trouvé 30 garçons et 75 filles, soit un sex ratio de 0,4. Au cours de la deuxième période d'étude, nous avons trouvé 45 garçons et 104 filles, soit un sex ratio de 0,43 ; $p=0,889$. L'âge moyen des patients du groupe 1 était de $51,2\pm 39,7$ mois versus $32,2\pm 38,4$ mois dans le groupe 2 ; $p<0,001$.

Les antécédents d'uropathie ont été retrouvés chez 11,4% des patients dans le groupe 1 versus 4,7% dans le groupe 2 ; $p=0,025$.

Les antécédents d'IUF ont été trouvés chez 30,5% des malades du groupe 1 versus 18,8% des malades du groupe 2 ; $p=0,031$. Le tableau I résume l'étude analytique des deux groupes pour les différents paramètres épidémiologiques.

Tableau I : Caractéristiques épidémiologiques des infections urinaires fébriles durant les deux périodes d'études 2000-2005 et 2010-2015.

Caractéristiques	Groupe 1	Groupe 2	p
Age			
- Moyenne (mois)	51,2±39,7	32,2±38,4	<0,001
- Tranches d'âge			
< 3 mois	4,8%	19,5%	0,029
[3 mois-2ans[28,6%	45%	
[2ans-6 ans]	39%	18,1%	
> 6 ans	27,6%	17,4%	
Genre			
- Féminin	75 (71,4%)	104(69,8%)	0,889
- Masculin	30(28,6%)	45 (30,2%)	
Antécédents d'uropathie			
- Reflux vésico-urétéral	12 (11,4%)	7 (4,7%)	0,025
- Reflux vésico-urétéral	66,7%	57,1%	
- S.JPC*	0%	14,3%	
- Méga urètre	8,3%	0	
- Vessie neurologique	25%	0	
- Polykystose rénale	0%	14,3%	
- Hypospadias	0%	14,3%	

Antécédents d'IUF	32(30,5%)	28(18,8%)	0,031
- Nombre moyen d'épisodes	2,5±2,9	1,5±0,8	0,074
- Germes			
* Escherichia coli	78,1%	85,7%	
* Klebsiella pneumoniae	12,5%	10,7%	0,780
* Proteus mirabilis	9,4%	3,6%	

* Syndrome de la jonction pyélo-calicielle

Etude Clinique

Le délai moyen entre le début de la symptomatologie et l'hospitalisation était significativement différent entre le groupe 1 et le groupe 2 (3,9 jours versus 2,9 jours ; $p=0,010$).

Le Tableau II résume l'étude comparative pour les différents paramètres cliniques entre les deux groupes.

Tableau II : Comparaison des paramètres cliniques des infections urinaires fébriles dans le G1(2000-2005) et G2(2010-2015).

Caractéristiques	Groupe 1	Groupe 2	p
Délai moyen entre début de la symptomatologie et l'hospitalisation (jours)	3,9±3,4	2,9±2,5	0,010
Signes fonctionnels			
- Degré de la fièvre (°C)	39,1±0,5	39,2±0,6	0,016
- Diarrhée N(%)	18,1	17,4	0,894
- Vomissements (%)	23,8	23,5	0,953
- Convulsion (%)	3,8	2,7	0,437
- Signes urinaires (%)	59	32,2	<0,001
Signes physiques			
- Température (°C)	38,5±0,9	38,7±0,9	0,120
- Troubles hémodynamiques (%)	1,9	7,4	0,051
- Bandellettes urinaires (%)	96,2	90,6	0,088
*Leucocyturie positive(%)	99	100	0,428
*Nitrites positives (%)	88,1	93,3	0,164

Données biologiques

La moyenne des globules blancs dans le groupe 1 était de 16 298 éléments/mm³ versus 17 401 éléments/mm³ dans le groupe 2 ; $p=0,172$.

La valeur moyenne de la protéine C réactive (CRP) initiale était de 60,2 mg/l dans le groupe 1 versus 109,5 mg/l dans le groupe 2 ; $p<0,001$. La moyenne de l'urée plasmatique dans le groupe 1 était de 4,5 mmol/l versus 3,3 mmol/l dans le groupe 2 ; $p<0,0001$.

Celle de la créatininémie était 54,3 µmol/l dans le groupe 1 versus 28,5 µmol/l dans le groupe 2 ; $p<0,001$.

Données bactériologiques

La comparaison des deux groupes d'étude a montré que Escherichia coli (E. coli) a été isolé chez

89,5% (94/105) des patients du groupe 1 et 91,3% (136/149) des patients du groupe 2 ; $p=0,93$. La figure 1 illustre la répartition des germes isolés chez nos malades entre les 2 groupes d'étude.

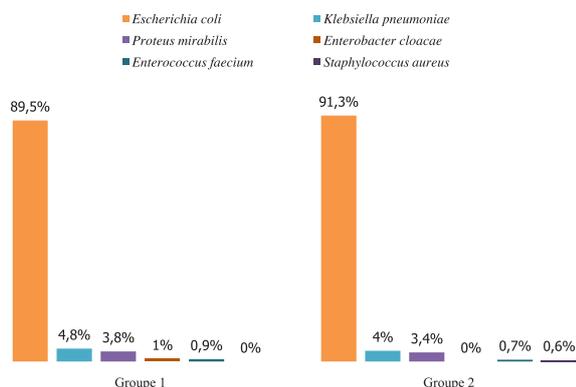


Figure 1 : Répartition des germes de l'infection urinaire fébrile entre les deux groupes.

Concernant l'E. coli, l'analyse des antibiogrammes a montré un taux de résistance de 71,3% dans le groupe 1 versus 90,4 % dans le groupe 2, $p<0,001$; 1,1% dans le groupe 1 versus 11% dans le groupe 2, $p=0,003$; 0% pour le groupe 1 versus 8,8% pour le groupe 2, $p=0,003$; 4,3% pour le groupe 1 versus 12,5 % pour le groupe 2, $p=0,033$ respectivement pour l'amicilline, le cefotaxime, la ceftriaxone, la ceftazidime et la gentamycine. Le reste des résultats est résumé dans le tableau III.

Tableau III : Comparaison des résistances d'Escherichia coli aux antibiotiques entre les deux périodes d'étude.

Antibiotique testé	Groupe 1	Groupe 2	p
Ampicilline (%)	71,3	90,4	<0,001
Amoxicilline/Acide clavulanique (%)	12,8	11	0,420
Céfotaxime (%)	1,1	11	0,003
Ceftriaxone (%)	1,1	11	0,003
Ceftazidime (%)	0	8,8	0,003
Imipénème (%)	0	0	-
Gentamicine (%)	4,3	12,5	0,033
Amikacine (%)	0	0	-
Co-trimoxazole (%)	59,6	62,5	0,654
Fluoroquinolone (%)	0	0,7	0,405

La résistance des souches d'E. coli aux C3G a été retrouvée chez 70,8% des malades de sexe masculin versus 29,2% des malades de sexe féminin ; $p<0,001$.

L'âge moyen de ces patients était de $14,2\pm 20,4$ mois [1 mois - 68 mois] avec une médiane de 6,5 mois. La répartition selon les tranches d'âge a montré une fréquence des IUF à germes résistants aux C3G chez les nourrissons de moins de 2 ans de l'ordre 79,2% versus 20,8% chez les enfants âgés de plus de 2 ans ; $p=0,005$. Les souches d'E. coli résistantes aux C3G ont été retrouvées chez

25% des malades connus porteurs d'uropathie malformative et chez 58,3% des malades ayant des antécédents d'IUF ; $p<0,001$. Les hémocultures ont été pratiquées chez 73,3% des patients du groupe 1 versus 69,1% des patients du groupe 2 ; $p=0,091$.

Données radiologiques

L'échographie rénale a été pratiquée chez 79% des malades du groupe 1 et 77,2% malades du groupe 2 ; $p=0,724$. Elle était pathologique chez 28,9% des malades du groupe 1 versus 29,6% des malades du groupe 2 ; $p=0,921$. L'urétrocystographie rétrograde (UCR) a été faite chez 53,3% des malades du groupe 1 et 21,5% des malades du groupe 2 ; $p<0,001$. Elle était pathologique chez 26,8% des patients du groupe 1 versus 21,9% des patients du groupe 2 ; $p=0,609$.

La scintigraphie rénale au DMSA a été pratiquée chez 9,1% des patients.

Elle était pathologique chez 53,8% des malades du groupe 1 versus 27,3% des malades du groupe 2 ; $p=0,185$.

Prise en charge thérapeutique

L'antibiothérapie initiale était à base de céfotaxime dans 19% des cas dans le groupe 1 et 28,2% dans le groupe 2.

La ceftriaxone a été prescrite de première intention chez 51,4% des patients du groupe 1 et 44,3% des malades du groupe 2. L'association d'une C3G avec un aminoside a été mise en route en premier dans 27,6% des cas dans le groupe 1 et 22,8% des cas dans le groupe 2.

Evolution

La durée moyenne d'hospitalisation était de $6,6\pm 4,4$ jours [2 - 35 jours] avec une médiane de 5 jours dans le groupe 1 versus $6,3\pm 3,9$ jours [2 - 30 jours] avec une médiane de 5 jours dans le groupe 2 ; $p=0,593$.

Le délai moyen de l'obtention de l'apyrexie était de $1,7\pm 0,7$ jours pour le groupe 1 versus $1,9\pm 1,1$ jours pour le groupe 2 ; $p=0,023$. Une antibioprofylaxie a été prescrite chez 36,2% des patients du groupe 1 et 14,1% des patients du groupe 2 ; $p<0,001$.

DISCUSSION

Les infections urinaires fébriles (IUF) sont des affections fréquentes en milieu pédiatrique. Elles représentent la deuxième cause d'infections bactériennes de l'enfant après celles des voies respiratoires [5]. Dans ce travail, près de 70% des enfants inclus étaient des filles.

Cette prédominance féminine peut être expliquée par la contiguïté du tube digestif terminal et de l'appareil urogénital dans l'aire périnéale et la brièveté de l'urètre féminin. La majorité des études épidémiologiques avaient montré que la fréquence de l'IUF était plus élevée chez la fille [2,6]. Dans notre étude, une différence significative entre les moyennes d'âges dans les deux groupes a été rapportée, elle était respectivement de $51,2\pm 39,7$ mois dans le groupe 1 versus $32,2\pm 38,4$ mois dans le groupe 2 avec une prédominance de la tranche d'âge inférieure à 2 ans dans le groupe 2 (64,5%).

Les antécédents d'uropathie ont été retrouvés chez

11,4% des patients dans le groupe 1 versus 4,7% dans le groupe 2 ; $p=0,025$. Les uropathies malformatives tel que le reflux vésico-urétéral (RVU) représentent un facteur de risque non négligeable de survenue et de récurrence des IUF [7]. La fréquence du RVU dans notre série était de l'ordre de 66,7% dans le groupe 1 versus 57,1%, dans le groupe 2, $p=0,025$.

Cette diminution de la fréquence du RVU pourrait être expliquée par un meilleur dépistage anténatal des uropathies malformatives. Mais ce chiffre reste encore élevé par rapport à ce qui est rapporté dans la littérature. Ainsi dans l'étude de Rakhra et al. [8], le RVU était l'uropathie malformative la plus retrouvée dans les antécédents des malades hospitalisés pour IUH entre 2007 et 2009, avec un taux estimé à 5,3%.

Les antécédents d'IUF avant l'hospitalisation ont été rapportés respectivement chez 30,5% et 18,8% des enfants du groupe 1 et du groupe 2; $p= 0,031$.

Ainsi le taux de récurrences retrouvé chez nos malades rejoint les données de la littérature. Les antécédents d'IUF ont été retrouvés chez 27,3% des patients de l'étude multicentrique de Madhi et al [9]. Selon une méta-analyse publiée en 2018, les antécédents d'IUF récurrentes ont été retrouvés dans 17,2% des cas [10]. *Escherichia coli* (*E. coli*) a été isolé chez 89,5% des patients du groupe 1 et 91,3% des patients du groupe 2 ; $p=0,93$.

La fréquence de ce germe est stable. Concernant l'*E. coli*, l'analyse des antibiogrammes a montré une nette augmentation des taux de résistance essentiellement pour l'ampicilline, les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) et la gentamicine avec une différence significative. Dans la littérature, le profil des bactéries uropathogènes chez l'enfant était dominé, dans la majorité des études, par les bacilles à Gram négatif représentés essentiellement par les entérobactéries [6,9,11,12].

Ceci peut être expliqué par la proximité anatomique du tube digestif terminal et de l'appareil urogénital [6].

Parmi ces entérobactéries, *E. coli* est le germe le plus souvent retrouvé aussi bien dans notre étude que dans la littérature (60-90 % selon les séries) [2].

Parmi les autres germes, on trouve *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* et *Klebsiella pneumonia* [3,6]. La résistance bactérienne aux antibiotiques représente un véritable problème de santé publique. Depuis leur utilisation, la résistance aux antibiotiques n'a jamais cessé d'augmenter et les bactéries ont toujours réussi à contourner les antibiotiques destinés à les tuer. Jusqu'à maintenant, cette évolution était compensée par la mise sur le marché de nouvelles molécules d'antibiotiques, mais celle-ci s'est considérablement amenuee laissant le risque de voir apparaître une aire dite «post-antibiotique». La menace la plus importante à l'heure actuelle est observée chez les entérobactéries, dont le chef de file est *E. coli* notamment avec l'émergence de souches productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) [13]. L'augmentation de la prévalence et des résistances dans la population des *E. coli* urinaires ces dernières années a fait l'objet de plusieurs études [8, 14,15]. Les tableaux 4 et 5 résumant les résultats d'antibio-résistance d'*E.*

coli retrouvés dans les deux périodes d'étude et celles de la littérature. Le taux de résistance à l'ampicilline durant la période 2000-2005 était le plus élevé dans notre étude par rapport aux séries marocaine et française durant la même période 61% dans les deux cas comme le montre le tableau IV.

Tableau IV : Etude du taux de résistances d'*Escherichia coli* aux antibiotiques dans le groupe 1 et les données de la littérature durant la même période.

Antibiotique	Boukadida et al. [16] Tunisie 2000	Loirat et al.[17] France 2003	Sekhsokh et al. [18] Maroc 2005	Notre étude Groupe1 2000-2005
Ampicilline (%)	58,5	61	61	71,3
Amoxicilline acide-clavulanique (%)	-	47	46	12,8
Céfotaxime (%)	0,4	1,1	3	1,1
Ceftriaxone (%)	-	-	-	1,1
Ceftazidime (%)	-	0,5	-	0
Imipénème (%)	0	0	-	0
Gentamicine (%)	0,6	-	3	4,3
Amikacine (%)	0,1	0,5	2	0
Co-trimoxazole(%)	36,2	39	40	59,6
Fluoroquinolone(%)	2,2	2,4	22	0

En revanche durant la période 2010-2015, cette résistance a diminué en France alors qu'elle a augmenté dans notre étude de façon significative 71,3 % dans le groupe 1 versus 90,4% dans le groupe 2, $p<0,001$ comme le montre le tableau V.

Tableau V : Etude du taux de résistance d'*Escherichia coli* aux antibiotiques dans la le groupe 2 et dans la littérature durant la même période.

Antibiotique	Marzouk et al. [19] Tunisie 2012-2013	Garnotel et al. [14] France 2015	Moutachakkir et al.[15] Maroc 2012-2013	Notre étude Groupe2 2010-2015
Ampicilline (%)	76,3	52,1	82	90,4
Amoxicilline acide-clavulanique (%)	40,2	33,7	66	11
Céfotaxime (%)	15,4	5,9	21	11
Ceftriaxone (%)	15,4	4,4	21	11
Ceftazidime (%)	-	1,7	-	8,8
Imipénème (%)	-	0	0	0
Gentamicine (%)	3,6	3,9	17	12,5
Amikacine (%)	0,6	-	1	0
Co-trimoxazole (%)	35,9	22,9	47	62,5
Fluoroquinolone(%)	6,6	4,8	12	0,7

Il ressort donc que l'ampicilline et le co-trimoxazole sont devenus les antibiotiques les moins actifs sur *E. coli*. avec un taux de résistance de 90,4% dans notre étude proche de celui d'une série marocaine 82% [15] et d'une autre série tunisienne durant la même période. Les C3G et la gentamicine restent très actives sur *E. coli* malgré un taux de résistance qui ne cesse d'augmenter. L'imipénème et l'amikacine gardent

de faibles taux de résistance. Dans notre série, les facteurs de risque d'infection à *E. coli* BLSE étaient l'âge inférieur à deux ans (79,2% versus 20,8% ; $p=0,005$), le sexe masculin (70,8% versus 29,2% ; $p<0,001$) et les antécédents d'IUF (58,3% versus 41,7% ; $p<0,001$).

Dans l'étude Madhi et al. [9], les IUF à entérobactéries productrices de BLSE étaient associées à une utilisation récente des antibiotiques (dans les trois mois précédents) dans 40,8% des cas et à une hospitalisation récente (dans l'année précédente) dans 37,3% des cas. L'étude cas-témoins de Dayan et al. [20] a montré que les IUF communautaires à germes BLSE étaient associées aux antécédents d'uropathie malformative (32% versus 5% ; $p<0,001$) et aux antécédents d'IUF (40% versus 13% ; $p=0,003$). Dans l'étude Pérez Heras et al. [21] publiée en 2017, les facteurs de risque d'infection à *E. coli* BLSE étaient le sexe masculin (66% ; $p=0,001$), les antécédents d'hospitalisation dans le mois précédents l'infection (23,8% ; $p=0,001$) et les antécédents d'uropathie malformative (57,1% ; $p=0,003$). Une étude cas-témoins menée à Taiwan par Fan et al. [22], a montré que les principaux facteurs de risque des IUF à *E. coli* BLSE étaient les antécédents d'uropathie malformative ($p<0,001$), une utilisation récente des antibiotiques dans les trois mois ($p<0,001$) et des antécédents d'hospitalisation dans le mois qui précède l'épisode ($p<0,001$).

CONCLUSION

Les IUF chez l'enfant restent parmi les problèmes les plus fréquents auxquels doit faire face le clinicien. Nos résultats mettent l'accent sur l'antibiorésistance qui représente un problème majeur de santé publique. L'utilisation non contrôlée d'antibiotiques à large spectre a favorisé l'émergence de bactéries résistantes qui placent le traitement de certaines infections, notamment les infections urinaires, dans de véritables impasses thérapeutiques.

Il est donc capital de maintenir une surveillance accrue de ces germes BLSE, afin de définir de nouvelles stratégies thérapeutiques pour éviter et ralentir l'émergence de ces résistances.

L'évaluation continue des profils de résistance aux antibiotiques des différentes bactéries uropathogènes est nécessaire pour cibler le traitement des IUF. Enfin, des efforts semblent être nécessaires quant à la rationalisation de la prescription des antibiotiques afin d'éviter la sélection des bactéries résistantes.

La prescription doit tenir compte de l'efficacité recherchée, des effets néfastes du traitement, du coût, du rapport coût-efficacité et du risque de sélection de souches résistantes.

RÉFÉRENCES

[1] Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med*. 2011;365(3):239-50.

[2] Iacobelli S, Bonsante F, Guignard J-P. Infections urinaires en pédiatrie. *Arch Pediatr*. 2009;16(7):1073-9.

[3] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires du nourrisson et de l'enfant: recommandations. *Arch Pediatr*. 2007;(14):943-50.

[4] Kizilca O, Siraneci R, Yilmaz A, Hatipoglu N, Ozturk E, Kiyak A, et al. Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Int*. 2012;54(6):858-62.

[5] Bontemps S, Lagrée M, Dessein R, Maftai A, Martinot A, Dubos F. Évaluation des pratiques de prise en charge des infections urinaires de l'enfant. *Arch Pediatr*. 2015;22(1):24-31.

[6] Ferjani A, Mkaddemi H, Tilouche S, Marzouk M, Hannechi N, Boughammoura L, et al. Caractéristiques épidémiologiques et bactériologiques des bactéries uropathogènes isolées dans un milieu pédiatrique. *Arch Pediatr*. 2011;18(2):230-4.

[7] Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011;128(3):595-610.

[8] Rakhra J, Williams G, Marais BJ, Craig JC, Gunasekera H. Urinary tract infections in febrile children: Changing spectra of pathogenic bacteria and antibiotic susceptibilities? *J Paediatr Child Health*. 2018;2(1):12-4.

[9] Madhi F, Jung C, Timsit S, Levy C, Biscardi S, Lorrot M, et al. Febrile urinary-tract infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: A French prospective multicenter study. *PloSOne* [En ligne]. 2018 Janvier [11/01/2019];13(1):14. Disponible à l'URL:<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0190910>.

[10] Vazouras K, Basmaci R, Bielicki J, Folgari L, Zaoutis T, Sharland M, et al. Antibiotics and cure rates in childhood febrile urinary tract infections in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Drugs*. 2018;(11):1-12.

[11] Bouskraoui M, Sab IA, Draiss G, Bourrouss M, Sbihi M. Épidémiologie de l'infection urinaire chez l'enfant à Marrakech. *Arch Pediatr*. 2010;(17):177-8.

[12] Lee C-Y, Chen P-Y, Huang F-L, Lin C-F. Microbiologic spectrum and susceptibility pattern of clinical isolates from the pediatric intensive care unit in a single medical center-6 years' experience. *J Microbiol Immunol Infect*. 2009;42(2):160-5.

[13] Basmaci R, Cohen R. Que doit savoir le pédiatre sur *Escherichia coli* producteur de bêta-lactamase à spectre étendu? *Perfect En Pediatr*. 2018;1(1):62-7.

- [14] Garnotel E, Astier H, Surcouf C, Bayette J, Bouige A, Dieudonné A, et al. Sensibilité aux antibiotiques d'Escherichia coli isolé des infections urinaires communautaires: étude AFORCOPI-BIO, 2015. Rev Francoph Lab. 2017;2017(496):66-73
- [15] Moutachakir M, Chinbo M, Elkhoudri N, Soraa N. La résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries uropathogènes en milieu pédiatrique au CHU de Marrakech. J Pediatr Pueric. 2015;28(1):16-22.
- [16] Boukadida J, Boukadida N, Elraïi S. Bactériologie. Bull Soc Pathol Exot. 2002;95(1):8-10.
- [17] Loirat C. Traitement des pyélonéphrites aiguës. Med Therap Ped. 2004;7(3):212-9.
- [18] Sekhsokh Y, Chadli M, El Hamzaoui SA. Fréquence et sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées dans les urines. Med Mal Infect. 2008;38(6):324-7.
- [19] Marzouk M, Ferjani A, Ali MH, Boukadida J. Profil et sensibilité aux antibiotiques de 1879 bactéries urinaires pathogènes isolées chez l'enfant (2012-2013). Arch Pédiatr. 2015;22(5):505-9.
- [20] Dayan N, Dabbah H, Weissman I, Aga I, Even L, Glikman D. Urinary tract infections caused by community-acquired extended-spectrum β -lactamase-producing and nonproducing bacteria: a comparative study. J Pediatr. 2013;163(5):1417-21.
- [21] Pérez Heras I, Sanchez-Gomez JC, Beneyto-Martin P, Ruano-de-Pablo L, Losada-Pinedo B. Community-onset extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli in urinary tract infections in children from 2015 to 2016. Medicine [En ligne]. 2017 Décembre [08/03/2019];96(50):[3]. Disponible URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5815669/>.
- [22] Fan NC, Chen HH, Chen CL, Ou LS, Lin TY, Tsai MH, et al. Rise of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli in children. J Microbiol Immunol Infect. 2014;47(5):399-405.

Dysplasie bronchopulmonaire : Devenir respiratoire et prise en charge

Bronchopulmonary Dysplasia : Respiratory outcomes and management

Ben Belgacem. H ^(1,2), Mhamed. H ^(1,2), Bouguila. J ^(1,2), Kebaili. R ^(1,2), Abdelbari. M ^(1,2),
Tilouche. S ^(1,2), Mathlouthi. J ^(2,3), Mahdhaoui. N ^(2,3), Boughamoura. L ^(1,2)

⁽¹⁾ Service de Pédiatrie, CHU Farhat Hached Sousse, Tunisie

⁽²⁾ Faculté de Médecine Ibn El Jassar Sousse, Université de Sousse

⁽³⁾ Service de néonatalogie CHU Farhat Hached Sousse
Laboratoire de biologie, Centre de Maternité, CHU Monastir

RÉSUMÉ

Introduction : La dysplasie bronchopulmonaire (DBP) est une maladie respiratoire chronique la plus fréquente de l'enfant né prématuré. Elle est responsable d'une morbidité respiratoire importante à moyen et long terme.

Objectifs : Déterminer les facteurs de sévérité de la DBP et détailler la prise en charge thérapeutique.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive analytique rétrospective sur une période de 11 ans du janvier 2007 au décembre 2017 qui a concerné les enfants suivis pour DBP dans le service de pédiatrie du CHU Farhat Hached de Sousse.

Résultats : Nous avons inclus 29 patients qui répondaient à la définition de la DBP. La forme légère était dominante (62%). Le poids de naissance, la durée d'oxygénothérapie au cours de la période néonatale et au cours des hospitalisations ainsi que la durée cumulée des hospitalisations au cours de la première année de vie étaient les facteurs corrélés à la sévérité de la DBP. Les enfants les plus sévèrement atteints étaient plus exposés à des exacerbations aiguës et des pneumopathies. La corticothérapie inhalée a été prescrite chez 23 patients (79,3%) pendant une durée moyenne de $32,8 \pm 10,5$ mois.

L'oxygène à domicile a été indiqué chez deux patients. Après un recul de 31,7 mois, l'évolution était fatale pour 4 patients (13,7%). Il y'avait une évolution favorable chez 11 patients justifiant l'arrêt progressif de la corticothérapie inhalée.

Conclusion : Les enfants ayant présenté une DBP nécessitent un suivi spécialisé et prolongé vu les séquelles respiratoires fréquentes de cette pathologie.

ABSTRACT

Introduction : Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is the most common chronic respiratory disease in children born prematurely. It is responsible for respiratory morbidity in the medium and long term.

Aims : Determine the severity factors of BPD and detail the therapeutic management.

Materials and methods : This is a retrospective analytical descriptive study over a period of 11 years from January 2007 to December 2017, which concerned children followed for BPD in the pediatrics department of Farhat Hached University Hospital of Sousse.

Results : We included 29 patients who fulfilled the definition of BPD. The mild form was dominant (62%). The factors correlated with the severity of BPD were the birth weight, cumulative duration of hospitalization in the first year of life and the duration of oxygen therapy in neonatal period and during hospitalizations in the first year of life. The most severely affected children were at greater risk for acute exacerbations and pneumonia. Inhaled corticosteroid therapy was prescribed in 23 patients (79.3%) for a period of 32.8 ± 10.5 months. Home oxy-

Auteur correspondant :

Dr. BEN BELGACEM Hajer

E-mail : hajerbenbelgacem88@yahoo.com

gen was indicated in two patients. After a 31.7 month of follow-up, the evolution was fatal for 4 patients (13.7%). There was a favourable outcome in 11 patients justifying the gradual stopping of inhaled corticosteroid therapy.

Conclusion : Children with BPD require specialized and prolonged follow-up due to the frequent respiratory sequelae of this pathology.

Mots-clés : Dysplasie broncho-pulmonaire ; prématurité ; oxygénothérapie ; spirométrie ; corticoïdes inhalés.

Keywords : Bronchopulmonary dysplasia; prematurity; oxygen therapy; spirometry; inhaled corticosteroids.

INTRODUCTION

La dysplasie bronchopulmonaire (DBP) constitue la principale séquelle respiratoire de la prématurité (1). Elle découle de multiples agressions anté ou postnatales sur un poumon immature. Elle a été décrite pour la première fois par Northway et al en 1967 et concerne les enfants prématurés qui ont eu une ventilation mécanique et une oxygénothérapie prolongée pour une détresse respiratoire (2).

La DBP se définit actuellement par la nécessité d'une supplémentation en oxygène pendant au moins 28 jours. Elle est classée en fonction de l'oxygénodépendance à 36 semaines d'âge post-conceptionnel en DBP légère si l'enfant est en air ambiant, modérée en cas de besoin d'une fraction inspirée en oxygène ($FiO_2 < 30\%$), et sévère si le besoin en FiO_2 est supérieur à 30% ou si une ventilation en pression positive est nécessaire (3).

La sévérité initiale de la DBP est corrélée au devenir respiratoire.

Les enfants avec DBP sont à plus haut risque de séquelles cardiorespiratoires à moyen et à long terme responsables d'une morbi-mortalité non négligeable et qui posent jusqu'à nos jours des problèmes de prise en charge.

Nous avons réalisé cette étude dans le but de préciser les facteurs déterminants de la sévérité de la DBP et de détailler sa prise en charge thérapeutique.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive analytique rétrospective qui a concerné les enfants suivis pour DBP dans le service de pédiatrie du CHU Farhat Hached de Sousse sur une période de 11 ans ; du janvier 2007 au décembre 2017.

Le diagnostic de la DBP répond à la nouvelle définition consensuelle basée sur une évaluation de l'oxygénodépendance à 28 jours de vie et une évaluation de la sévérité en fonction des besoins en oxygène requis à 36 SA pour ceux nés à moins de 32 SA et à 56 jours de vie pour ceux nés à plus de 32 SA (3).

La DBP est considérée :

- Légère si enfant est à l'air ambiant.
- Modérée si les besoins en FiO_2 est inférieure à 30 %
- Sévère si les besoins en FiO_2 est supérieure à 30% ou une ventilation en pression positive.

Les renseignements épidémiologique (âge, sexe,

antécédents néonataux...), cliniques (symptômes respiratoires, les pneumopathies...), paracliniques (radiographie du thorax, tomodynamométrie thoracique, explorations fonctionnelles respiratoires et échographie cardiaque), thérapeutiques (la ventilation mécanique et sa durée, les traitements prescrits en hospitalier et en ambulatoire, l'oxygénothérapie à domicile...) et évolutifs (durée de recul, arrêt du traitement, le décès et sa cause) ont été colligés rétrospectivement à partir des dossiers médicaux pour chaque patient grâce à une fiche d'étude pré établie.

L'analyse des données a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS version 20. Pour la partie analytique, les variables ont été comparées par le test t de Student et le test de Khi deux. Un résultat était considéré statistiquement significatif lorsque p était inférieur à 0,005.

Results : Durant la période d'étude, nous avons inclus 29 patients qui répondaient aux critères diagnostiques de DBP, soit une incidence annuelle moyenne de 2,9 cas/an. Une prédominance masculine (58,6%) a été notée avec un sex ratio de 1,4. L'âge moyen de nos patients était de 5 ans et 10 mois avec des extrêmes de 11 mois à 11 ans et 6 mois. La répartition de nos patients selon la sévérité de la maladie a montré une prédominance de la forme légère (62,1%).

La forme modérée a intéressé 8 patients (27,6%) alors que la forme sévère a été trouvée chez 3 patients (10,3%). L'âge gestationnel moyen (AG) était de $30 \pm 3,8$ SA. Dans notre série, l'AG n'était pas prédictif de la sévérité de DBP ($p=0,29$).

Le poids de naissance (PN) moyen était de 1554,6 g. Les malades ayant une DBP modérée ou sévère avaient plus fréquemment un PN supérieur à 1500 g (63,6%), qu'un faible PN (22,2%), et ceci de manière significative ($p=0,048$).

Les causes de la détresse respiratoire néonatale étaient dominées par la maladie des membranes hyalines, retenue chez 86,2% de la population dont 40% ont développé une DBP modérée ou sévère. Le surfactant était administré chez 79,3% des cas. La maladie des membranes hyaline et l'administration de surfactant n'étaient pas significativement corrélées à la sévérité de la DBP.

L'assistance respiratoire par ventilation mécanique était requise chez la quasi-totalité des patients (96,6%). La durée moyenne de la ventilation était de $18,7 \pm 11,5$ jours.

Cette durée était plus prolongée chez les malades ayant une DBP modérée ou sévère, cependant la différence entre les groupes n'était pas significative ($p=0,369$). La durée moyenne de l'oxygénéodépendance chez nos patients était de $45,3 \pm 14,6$ jours. Elle était significativement corrélée à la sévérité de DBP ($p=0,006$). L'échographie cardiaque a objectivé un canal artériel persistant chez 11 patients.

La répartition des données néonatales en fonction de la sévérité de la DBP est décrite dans le tableau I.

Tableau I : Répartition des données néonatales en fonction de la sévérité de la DBP.

		DBP		p
		Légère	Modérée ou sévère	
AG	Moyen \pm ET (SA)	29,4 \pm 4,3	31 \pm 2,7	0,292
	< 32 SA	15 (71,4)	6 (28,6)	0,197
	>32SA	3 (37,5)	5 (62,5)	
Sexe	Masculin	10 (58,8)	7 (41,2)	0,717
	Féminin	8 (66,7)	4 (33,3)	
PN	Moyen \pm ET (g)	1423 \pm 848,3	1770 \pm 612,8	0,249
	\leq 1500 g	14 (77,8)	4 (22,2)	0,048
	>1500 g	4 (36,4)	7 (63,6)	
MMH	Oui	15 (60)	10 (40)	0,985
	Non	3 (75)	1 (25)	
Surfactant	Oui	15 (65,2)	8 (34,8)	0,832
	Non	3 (50)	3 (50)	
Durée de la ventilation	Moyenne \pm ET (j)	17,1 \pm 7,9	21,2 \pm 15,6	0,369
Durée d'oxygéno-dépendance	Moyenne \pm ET (j)	38,5 \pm 7,4	56,4 \pm 16,9	0,006

Données cliniques

L'âge moyen du diagnostic de la DBP dans notre population était de 8 mois avec des extrêmes de 3 à 15 mois. Une atopie familiale était présente dans 5 cas (17,2%). Le délai moyen de la première hospitalisation par rapport à la sortie de la néonatalogie était de 40,2 \pm 40,9 jours. Ce délai était plus court dans la DBP sévère (13,7 \pm 5,1 jours) que dans la DBP légère ou modérée (33,2 \pm 24 jours). Cependant, ce délai n'était pas un facteur déterminant de la sévérité de la DBP dans notre série ($p=0,47$).

La dyspnée sifflante était la cause de la première hospitalisation chez 26 malades (89,6%). Tous nos malades avaient présenté au moins deux épisodes de dyspnée sifflante au cours de la première année de vie. Le nombre moyen d'épisodes était de 3,4 durant la même période avec des extrêmes de 2 à 6 épisodes. Il n'y avait pas de différence importante entre le groupe de DBP légère et le groupe de DBP modérée à sévère (3 vs 4,09).

La majorité des patients (82,7%) avaient présenté au moins une pneumopathie au cours de la première année de vie. La récurrence des infections respiratoires basses était observée dans 44,8% des cas plus fréquemment dans le groupe de DBP modérée à sévère (72,7%).

Données paracliniques

La radiographie du thorax était pathologique dans 55% des cas. Un trouble ventilatoire à type d'atélectasie était l'anomalie radiologique la plus trouvée dans

notre série (figure 1). Ces anomalies étaient plus fréquentes dans les DBP modérée et sévère (63,6%) par rapport à la forme légère (50% des cas).



Figure 1 : Radiographie du thorax de face qui montre une distension thoracique, une atélectasie en bande qui occupe le lobe supérieur du poumon droit et des opacités interstitielles bilatérales.

Une TDM thoracique a été réalisée chez sept patients (24,1%). Il s'agit de 2 cas de DBP légère, 4 cas de DBP modérée et 1 cas de DBP sévère. L'âge moyen de la réalisation de la TDM était de 15,1 \pm 11,9 mois avec des extrêmes de 3 mois et de 3 ans. Les opacités linéaires étaient les lésions les plus fréquemment trouvées (85,7%) suivies par l'aspect en mosaïque (57%) et les opacités sous pleurales (57%) (figures 2 et 3).

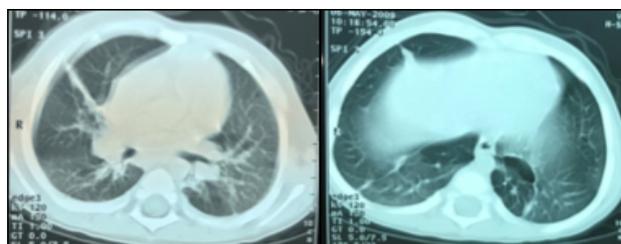


Figure 2 et 3 : Aspect TDM d'un patient âgé de 5 ans atteint de DBP modérée : présence d'opacités linéaires, sous pleurales triangulaires et des zones d'atténuation réalisant un aspect en mosaïque avec le reste du parenchyme.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires ont été réalisées chez deux patients seulement (6,9% des cas) à l'âge de 6 ans et 5 ans respectivement. Ils ont montré un trouble ventilatoire obstructif réversible et une hyperréactivité bronchique chez ces deux patients. Au cours du suivi, au moins une échographie cardiaque a été réalisée chez tous les patients. L'HTAP a été retrouvée chez 4 patients atteints de DBP modérée ou sévère (13,8%).

Il ressort de nos résultats que cinq facteurs ont été significativement corrélés à la sévérité de DBP, il s'agit du poids de naissance, de la durée d'oxygénothérapie au cours de la période néonatale, de la croissance, de la durée cumulée des hospitalisations au cours de la première année de vie et de la durée d'oxygénothérapie au cours de ces hospitalisations.

Prise en charge thérapeutique

Le nombre moyen d'hospitalisations au cours de la première année de vie était de $3 \pm 1,7$. Le nombre moyen des hospitalisations était plus élevé chez les patients ayant une DBP sévère et modérée ($3,7 \pm 1,9$) que dans la forme légère ($2,5 \pm 1,5$) sans corrélation significative ($p=0,08$) (Tableau II).

Tableau II : Corrélation de la sévérité de la DBP avec les paramètres des hospitalisations au cours de la première année.

	DBP		p
	Légère	Modérée ou sévère	
Délai de la 1ère hospitalisation (j)	$44,5 \pm 48,6$	$33,2 \pm 24$	0,478
Nombre des hospitalisations	$2,5 \pm 1,5$	$3,7 \pm 1,9$	0,080
Durée totale des hospitalisations (j)	$24,8 \pm 15,5$	$44,5 \pm 22,3$	0,009
Durée du séjour en réanimation (j)	$9,2 \pm 5,2$	$19,7 \pm 12,8$	0,057
Durée de la ventilation (j)	$6,7 \pm 0,9$	$21,2 \pm 15$	0,149
Durée de l'oxygénothérapie (j)	$10,8 \pm 6,8$	$25,3 \pm 19,3$	0,044

La durée totale des hospitalisations au cours de la première année de vie était de $32,3 \pm 20,5$ jours. Elle était significativement plus prolongée pour les patients ayant une DBP modérée ou sévère que pour les patients ayant une DBP légère ($p=0,009$). Durant la première année de vie, dix-huit enfants étaient hospitalisés en réanimation dont 8 patients avaient nécessité une assistance ventilatoire. Parmi ces patients, quatre avaient une DBP légère, deux avaient une DBP modérée et deux patients avaient une DBP sévère. L'étude analytique avait montré que le séjour en réanimation et la durée de la ventilation n'étaient pas liés à la sévérité de la DBP. L'oxygénothérapie était indiquée pour 26 patients (89,6%) dont la durée totale moyenne était de $16,4 \pm 14,6$ jours. La durée était significativement corrélée à la sévérité de la DBP.

Pour la prise en charge thérapeutique en ambulatoire, la corticothérapie inhalée était prescrite chez 23 malades (79,3%) pendant une durée de $32,8 \pm 10,5$ mois. Les β_2 mimétiques inhalés étaient prescrits chez tous les patients en cas d'exacerbation, toux et/ou gêne respiratoire. L'oxygène à domicile était indiqué chez deux patients (6,9% des cas) dont un patient avait une DBP modérée et l'autre avait une DBP sévère. Elle était prescrite au décours d'une décompensation respiratoire aiguë secondaire à un épisode infectieux. La durée de l'oxygénothérapie était de 6 mois et de 20 mois.

Données évolutives

Vingt-huit patients étaient suivis à la consultation externe pendant un délai moyen de $31,7 \pm 32,7$ mois. Quinze malades avaient un retard de croissance à

l'âge de 6 mois (51,7% des cas). A l'âge de 2 ans, huit malades gardaient ce retard (27,6% des cas).

Sur le plan respiratoire, il y'avait une évolution favorable chez 11 patients justifiant l'arrêt progressif de la corticothérapie inhalée. La durée moyenne du traitement était de $32,8 \pm 10,5$ mois. Sur le plan spirométriques, il n'y avait pas d'amélioration des paramètres avec l'âge pour les deux patients. Le VEMS a chuté de 83% à 67% après un an de recul pour le premier patient. Pour l'autre patient, le VEMS a chuté de 74 % à 64% après 4 ans de recul. L'évolution de la maladie était fatale pour quatre patients (13,8%). Les causes de décès étaient le syndrome de détresse respiratoire aiguë (2 patients) et l'état de choc septique d'origine nosocomiale (2 patients).

DISCUSSION

Depuis une dizaine d'années, des avancées thérapeutiques déterminantes dans la prévention et la prise en charge de la détresse respiratoire néonatale ont permis la survie de très grands prématurés, conduisant à l'émergence d'une nouvelle forme de DBP survenant sur des poumons plus immatures. Cette «nouvelle DBP» correspond à un arrêt précoce du développement pulmonaire avec défaut de la maturation alvéolaire et de la microvascularisation (4,5,6) (Tableau III).

Tableau III : Principales différences entre la forme classique et la forme nouvelle de dysplasie bronchopulmonaire (DBP) (4, 5, 6).

	DBP classique	Nouvelle DBP
	Avant l'introduction du surfactant	Après l'introduction de surfactant
Atteintes	Séquelles bronchiques dominantes	Formes moins sévères: moins de résistance des voies aériennes et meilleure tolérance aux infections
Cause principale	Ventilation agressive	Grande prématurité (23-26 SA) avec arrêt de maturation pulmonaire
Evolution	Insuffisance respiratoire obstructive	Hypoplasie pulmonaire
Histologie	Atteinte sévère des voies aériennes : Fibrose péribronchique, hypertrophie muscle lisse bronchique, métaplasie épithéliale	Moins de fibrose, de métaplasie épithéliale et d'hypertrophie musculaire lisse
	Bronchiolite oblitérante	Inflammation plus uniforme Artérioles peu nombreuses et dysmorphiques
	Zones d'atélectasies en alternance avec zones d'hyper-insufflation	Arrêt du développement au stade « acinaire » : alvéoles plus larges et moins nombreuses
	Lésions d'hypertension artérielle pulmonaire	Réduction de la surface alvéolo-capillaire

Facteurs de risque	Ventilation agressive	Susceptibilité génétique
	Stress oxydatif	Chorioamniotite
	Infections	Retard de croissance intra-utérin
	Surcharge alvéolaire	Canal artériel persistant
	Déficit nutritionnel	
	Canal artériel persistant	
	défaillance cardiaque	

Le risque de DBP augmente avec la diminution de l'âge gestationnel (4,7). Ceci est expliqué par une lourde et longue prise en charge qu'avaient subie ces enfants. Le risque de DBP est également inversement proportionnel au poids à la naissance. Elle estimée à plus de 50% pour un PN < 750g, 34% pour un PN < 1000g, 15% pour un PN < 1250g, et 5% pour un PN < 1500g (8). De même, les prématurés hypotrophes pour l'AG ou ayant un RCIU ont un risque accru de DBP lié au développement pulmonaire interrompu et le défaut d'expression du gène codant le surfactant (9).

L'origine de la DBP est liée à des agressions multiples, telle une détresse respiratoire aiguë ayant nécessité le recours à une oxygénothérapie ou ventilation mécanique. En effet, l'oxygène induit un phénotype comparable à celui observé avec la DBP, y compris un développement alvéolaire incomplet et un remodelage vasculaire pulmonaire. Il induit une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène mitochondriales induisant des lésions alvéolaires (10). Dans notre étude, le lien entre la sévérité de la DBP et la durée de l'oxygénothérapie était établi. De même, la ventilation sous pression positive est un facteur impliqué dans le développement de la DBP. Elle provoque une sur-distension pulmonaire et l'étiement alvéolaire qui jouent un rôle essentiel dans la pathogenèse de la DBP (7). D'autres facteurs décrits dans la littérature sont incriminés dans le développement de la nouvelle forme de DBP en particulier la susceptibilité génétique et la chorioamniotite (7,11). Par contre, l'administration précoce du surfactants exogène avait montré une efficacité dans la prévention de la DBP (6). La fréquence des hospitalisations et l'analyse de symptômes respiratoires (toux, wheezing, bronchites dyspnéiques et sifflantes) qui reflètent le comportement des voies aériennes sont les principaux indices de morbidité chez ces enfants (12). En fait, les enfants bronchodysplasiques sont plus susceptibles d'avoir besoin d'hospitalisations multiples et prolongées (13). Le nombre d'hospitalisations augmentait significativement avec la sévérité initiale de la DBP (13,14). La morbidité respiratoire de ces enfants est plus importante durant les 2 premières années de leur vie (8,15). Ils ont une susceptibilité accrue aux exacerbations respiratoires avec des épisodes obstructifs récurrents (15). Les décompensations respiratoires reflètent l'altération structurelle et fonctionnelle du système respiratoire et elles sont liées non seulement au degré d'obstruction aiguë, mais également à la réduction du capital pulmonaire qui limite les capacités d'adaptation à l'agression (12,16). Les pneumopathies restent fréquents chez les nourrissons ayant une DBP initialement sévères au cours des deux

premières années de vie (12). Ils présentent notamment une plus grande vulnérabilité vis-à-vis des infections par le virus respiratoire syncytial (4,5). A l'âge scolaire, ces enfants peuvent garder des symptômes d'asthme avec recours aux bronchodilatateurs et aux corticoïdes inhalés plus fréquemment que chez des sujets témoins nés à terme (8,17,18). La sévérité de la DBP est corrélée à l'importance des sibilants et à une réponse limitée aux bêta2-agonistes et aux corticostéroïdes inhalés (17).

La mesure spirométrique met en évidence un syndrome obstructif chez les enfants atteints de DBP à l'âge scolaire (17,19) avec une diminution significative du VEMS, VEMS/CVF, DEM25-75 en cas de forme récente de DBP par rapport aux prématurés sans DBP (20). L'obstruction bronchique est peu sensible aux bêta2-agonistes de courte durée d'action et elle serait corrélée à la sévérité de la DBP (19). L'hyperréactivité bronchique observée chez les anciens prématurés n'est pas liée à une inflammation des bronches comme dans l'asthme mais a un remodelage des voies aériennes (5). Une distension thoracique peut être constatée une augmentation du rapport VR/CPT (5). Elle est le reflet de la présence de gaz piégés favorisée par les syndromes obstructifs. Elle pourrait également être liée aux altérations de la croissance alvéolaire et vasculaire pulmonaires au cours de la DBP (5). Le tableau fonctionnel des anciens prématurés atteints de DBP évoluant volontiers vers un syndrome de type BPCO (17,19). Dans notre série, il n'y avait pas d'amélioration des paramètres spirométriques avec l'âge.

La tolérance à l'effort dans la forme récente de DBP a été étudiée dans peu d'études. Ils ont montré qu'il n'y avait pas d'altération de la consommation maximale en oxygène liée à la DBP (5,21).

L'évolution des enfants avec BDP est aggravée par l'installation d'une HTAP qui aggrave le pronostic de la DBP (22,23). Sa prévalence varie de 18% à 43% chez les enfants atteints de DBP (23). Le dépistage de l'HTAP chez les enfants DBP pourraient être restreints à ceux avec la forme modérée ou sévère (22,24).

Les séquelles sont habituellement peu marquées voire absentes sur le cliché de thorax des formes légères à modérées. Cependant, dans les formes plus sévères, les lésions associées à des degrés divers distension, désorganisation architecturale, opacités linéaires et parfois troubles de ventilation (12,25). La radiographie standard tendrait à sous-estimer les lésions pulmonaires et il existe une importante discordance entre les lésions radiologiques et les symptômes pulmonaires (25). Les séquelles de DBP seront mieux visualisées sur une tomographie densitométrie thoracique. Il mettrait en évidence les lésions caractéristiques de la DBP, soit des zones d'atténuation, des opacités linéaires et des opacités sous-pleurales triangulaires qui sont corrélées aux anomalies fonctionnelles (26).

Les enfants avec DBP peuvent nécessiter une oxygénothérapie à domicile à la sortie de la néonatalogie ou au décours d'une décompensation respiratoire aiguë. Elle serait envisagée aux nouveau-nés avec DBP qui ne peuvent pas maintenir une SpO₂ > 92% à l'air ambiant, ou SpO₂ entre 93% et 96% avec des signes de

maladie pulmonaire chronique et un retard de croissance malgré une nutrition adéquate, et chez les patients souffrant d'une HTAP (16,24).

Les médicaments sont généralement utilisés pour traiter les symptômes respiratoires, bien qu'il n'y ait pas un large consensus sur les médicaments à utiliser. Le traitement doit être déterminé au cas par cas en fonction des manifestations respiratoires(27). Les bronchodilatateurs inhalés ne doivent être utilisés que si un épisode aigu d'obstruction des voies aériennes est suspecté et lorsque le patient répond bien au traitement(24,27). Les bronchodilatateurs les plus couramment utilisés sont les β_2 mimétiques à courte durée d'action. Les anticholinergiques ne sont pas recommandés chez les enfants atteints de DBP(24). Les preuves des effets des corticoïdes inhalés sur le développement pulmonaire et l'obstruction des voies aérienne sont insuffisantes. Elles doivent donc être prescrites avec prudence (24,27). Les corticoïdes inhalés sont indiqués en cas de symptômes respiratoires fréquents et/ou persistant en cas de DBP légère ou modérée et en cas de DBP sévère symptomatique. Elles sont aussi indiquées en cas d'anomalie des EFR (trouble obstructif avec une hyperréactivité bronchique) (12). Il est essentiel de prévenir les infections respiratoires chez ces patients en particulier les infections par le Virus respiratoire syncytial. Le Palivizumab est indiqué chez les enfants atteints de DBP âgés de moins d'un an en période épidémique et de moins de 2ans en cas nécessité d'un traitement (oxygénothérapie, bronchodilatateurs, corticostéroïdes ou diurétiques) au cours des derniers 6 mois (16,28). La vaccination antigrippale et anti-pneumococcique sont également recommandés à ces patients (16,29).

CONCLUSION

La dysplasie bronchopulmonaire reste une cause majeure de séquelles respiratoires à long terme malgré les avancées thérapeutiques dans la réanimation des grands prématurés. La prise en charge reste principalement préventive et symptomatique en période néonatale immédiate puis à moyen et long termes. Un suivi spécialisé et prolongé de ces enfants est indispensable.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Ancel P-Y, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn P, Langer B, Matis J, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr.* mars 2015;169(3):230-8.
- [2] Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 16 févr 1967;276(7):357-68.
- [3] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* juin 2001;163(7):1723-9.
- [4] Gasior N, David M, Millet V, Reynaud-Gaubert M, Dubus J-C. Devenir respiratoire à l'âge adulte de la prématurité et de la dysplasie bronchopulmonaire. *Rev Mal Respir.* 1 déc 2011;28(10):1329-39.
- [5] Kathegesu E, Beucher J, Daniel V, Guillot S, Lefevre S, Deneuille E, et al. [Respiratory outcome of bronchopulmonary dysplasia in school-age children]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Française Pediatr.* avr 2016;23(4):325-32.
- [6] Jarreau P-H, Zana-Taïeb E, Maillard A. La nouvelle dysplasie broncho-pulmonaire: physiopathologie, traitement, prévention. *Arch Pédiatrie.* mai 2015;22(5):103-4.
- [7] Sherlock L, Abman SH. 20 - Bronchopulmonary Dysplasia. In: Wilmott RW, Deterding R, Li A, Ratjen F, Sly P, Zar HJ, et al., éditeurs. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children* (Ninth Edition). Philadelphia: Content Repository Only; 2019. p. 367-381.e5.
- [8] Bhandari A, Panitch HB. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* août 2006;30(4):219-26.
- [9] Rozance PJ, Seedorf GJ, Brown A, Roe G, O'Meara MC, Gien J, et al. Intrauterine growth restriction decreases pulmonary alveolar and vessel growth and causes pulmonary artery endothelial cell dysfunction in vitro in fetal sheep. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol.* déc 2011;301(6):L860-71.
- [10] Yee M, White RJ, Awad HA, Bates WA, McGrath-Morrow SA, O'Reilly MA. Neonatal hyperoxia causes pulmonary vascular disease and shortens life span in aging mice. *Am J Pathol.* juin 2011;178(6):2601-10.
- [11] Roth-Kleiner M, Post M. Similarities and dissimilarities of branching and septation during lung development. *Pediatr Pulmonol.* août 2005;40(2):113-34.
- [12] Mahut B. Suivi respiratoire de l'enfant bronchodysplasique. *Rev Fr Allerg Immunol Clin.* 1 nov 2005;45(7):509-14.
- [13] Chien YH, Tsao PN, Chou HC, Tang JR, Tsou KI. Rehospitalization of extremely-low-birth-weight infants in first 2 years of life. *Early Hum Dev.* janv 2002;66(1):33-40.
- [14] Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* déc 2005;116(6):1353-60.
- [15] Vrijlandt EJLE, Boezen HM, Gerritsen J, Stremmelaar EF, Duiverman EJ. Respiratory health in prematurely born preschool children with and without bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* mars 2007;150(3):256-61.

- [16] Mornand A, Roth-Kleiner M, Hafen G, Barazzone C. Ancien prématuré avec dysplasie bronchopulmonaire: quelle prise en charge en 2014? :5.
- [17] Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Røksund OD, Carlsen KH, Bakke P. Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. oct 2004;93(10):1294-300.
- [18] Gonçalves E da S, Mezzacappa-Filho F, Severino SD, Ribeiro MÂG de O, Marson FA de L, Morcilo AM, et al. Association between clinical variables related to asthma in school-children born with very low birth weight with and without bronchopulmonary dysplasia. *Rev Paul Pediatr Orgao Of Soc Pediatr Sao Paulo*. sept 2016;34(3):271-80.
- [19] Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics*. juill 2006;118(1):108-13.
- [20] vom Hove M, Prenzel F, Uhlig HH, Robel-Tillig E. Pulmonary Outcome in Former Preterm, Very Low Birth Weight Children with Bronchopulmonary Dysplasia: A Case-Control Follow-Up at School Age. *J Pediatr*. 1 janv 2014;164(1):40-45.e4.
- [21] Rideau Batista Novais A, Matecki S, Jaussent A, Picot M-C, Amedro P, Guillaumont S, et al. Hyperventilation during exercise in very low birth weight school-age children may implicate inspiratory muscle weakness. *J Pediatr*. mars 2012;160(3):415-420.e1.
- [22] delCerro MJ, Sabaté Rotés A, Cartón A, Deiros L, Bret M, Cordeiro M, et al. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia: clinical findings, cardiovascular anomalies and outcomes. *Pediatr Pulmonol*. janv 2014;49(1):49-59.
- [23] Collaco JM, Romer LH, Stuart BD, Coulson JD, Everett AD, Lawson EE, et al. Frontiers in pulmonary hypertension in infants and children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. nov 2012;47(11):1042-53.
- [24] Pérez Tarazona S, Rueda Esteban S, Alfonso Diego J, Barrio Gómez de Agüero MI, Callejón Callejón A, Cortell Aznar I, et al. [Guidelines for the follow up of patients with bronchopulmonary dysplasia]. *An Pediatr Barc Spain* 2003. janv 2016;84(1):61.e1-9.
- [25] Chami M, Geoffray A. Pulmonary sequelae of prematurity: Radiological manifestations: Pulmonary sequelae of prematurity: Radiological manifestations. *Pediatr Pulmonol*. avr 1997;23(S16):51-51.
- [26] Oppenheim C, Mamou-Mani T, Sayegh N, de Blic J, Scheinmann P, Lallemand D. Bronchopulmonary dysplasia: value of CT in identifying pulmonary sequelae. *AJR Am J Roentgenol*. juill 1994;163(1):169-72.
- [27] Ghanta S, Leeman KT, Christou H. An update on pharmacologic approaches to bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. avr 2013;37(2):115-23.
- [28] American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. août 2014;134(2):e620-638.
- [29] D'Angio CT, Heyne RJ, O'Shea TM, Schelonka RL, Shankaran S, Duara S, et al. Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine immunogenicity in very-low-birth-weight, premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. juill 2010;29(7):600-6.

Etude génétique du Syndrome de Noonan à propos de 3 cas

Genetic study of Noonan Syndrome about 3 cases

Kmari. M, Abilkassem. R, Agadr. A

Service de pédiatrie, Hôpital Militaire Mohammed V. Rabat
Faculté de médecine et de pharmacie Rabat
Université Mohamed V

RÉSUMÉ

Le syndrome de Noonan (NS) est une maladie génétique multisystémique autosomique dominante dont la plupart des cas sont sporadiques. Il affecte 1/1000 - 1/2500 individus sans prédominance de sexe. Il se caractérise par une dysmorphie faciale, une malformation cardiaque, une petite taille et un retard mental.

Le diagnostic est essentiellement clinique, Les mutations génétiques identifiées sont impliqués dans la voie de transduction du signal RAS /MAPK et expliquent actuellement 60% des cas SN, Le premier gène décrit était PTPN11 (Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor type 11). Notre travail rapporte trois observations du syndrome de Noonan colligés dans le service de pédiatrie à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V Rabat durant 4 ans (du Janvier 2014 au Décembre 2017). Il s'agit de deux garçons et une fille. L'âge moyen à l'apparition des symptômes et au diagnostic génétique ont été respectivement de 2,5 ans (2mois - 6 ans) et 10 ans (7,5 à 12 ans). Dans 33 % cas il y avait une consanguinité au premier degré. Les manifestations qui ont conduit au diagnostic étaient un faciès caractéristique dans 100% des cas, un ptérygium colli dans 67%, une cardiopathie type sténose pulmonaire dans 100 % des cas, une cryptorchidie chez les 2 garçons, un retard statural dans 100%, un retard mental dans 33% des cas. Le SN a été confirmé génétiquement chez nos patients en identifiant une mutation du gène PTPN11. A la lumière de ces observations, nous avons cité les différentes expressions phénotypiques du SN, ainsi que son approche clinique, paraclinique, et thérapeutique en attirant l'attention sur la nécessité d'une collaboration multidisciplinaire afin d'assurer aux porteurs de ce syndrome une qualité de vie meilleure.

Mots clés : dysmorphie faciale, cardiopathie, petite taille.

ABSTRACT

Noonan syndrome (NS) is an autosomal dominant multisystemic genetic disorder which in most cases is sporadic. It affects 1/1000 - 1/2500 individuals with no sex predominance. It is characterized by facial dysmorphism, cardiac malformation, small size and mental retardation. The diagnosis is essentially clinical. The identified genetic mutations are involved in the RAS / MAPK signal transduction pathway and currently account for 60% of NS cases. The first gene described was PTPN11 (Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor type 11). Our report highlights three observations of the Noonan syndrome collected in the pediatric ward at the Mohamed V Rabat military training hospital during 4 years (from January 2014 to December 2017). It's about two boys and a girl. The mean age at onset of symptoms and genetic diagnosis were 2.5 years (2 months and 6 years) and 10 years (7.5 to 12 years), respectively.

In 33% of cases there was first degree consanguinity. The manifestations that led to the diagnosis were a characteristic facies in 100% of cases, a pterygium-coli in 67%, heart disease type pulmonary stenosis in 100% of cases, cryptorchidism in 2 boys, a stagnation delay in 100%, mental retardation in 33% of cases. NS was genetically confirmed in our patients by identifying a mutation in the PTPN11 gene. In the light of these three observations, we have cited the various phenotypic expressions of NS, as well as its clinical, paraclinical and therapeutic approach, drawing attention to the need for multidisciplinary collaboration to ensure the carriers of this syndrome, a better quality of life.

Keywords : facial dysmorphism, heart disease, small size

Auteur correspondant :

Dr. KMARI mohamed

Service de pédiatrie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat, Maroc

Tél : 00 212 661 662 662

E-mail : kmarimohamed@yahoo.fr

INTRODUCTION

Le syndrome de Noonan est une maladie génétique autosomique dominante dont la plupart des cas sont sporadiques. Il se manifeste par une malformation cardiaque, des difficultés alimentaires, une petite taille, une dysmorphie faciale, un retard mental de degré variable et des anomalies de la coagulation. Le diagnostic est essentiellement basé sur la clinique, la recherche de la mutation n'est retrouvée que dans 50% des cas. Notre travail a pour objectif d'étudier les différents aspects cliniques et paracliniques de trois cas colligés au sein de notre service dont l'étude génétique a objectivé une mutation du gène PTPN11.

Observation 1 :

Enfant de 6 ans de sexe féminin, 4ème d'une fratrie de quatre, hospitalisée pour suspicion de cardiopathie avec dysmorphie faciale. L'enfant est née par voie basse, sans notion de souffrance néonatale, elle a présenté une difficulté alimentaire au cours de la 1ère année. Elle n'a pas de retard des acquisitions psychomotrices, ni de retard mental. A l'examen, on note un retard staturo-pondéral -3 DS, une dysmorphie faciale faite d'un hypertélorisme, des fentes palpébrales antimongoloïdes et un ptosis. Par ailleurs l'enfant avait un cou court, une basse implantation des cheveux, et un écartement mamelonnaire exagéré (figure 1).



Figure 1 : dysmorphie caractéristique avec strabisme et écartement mamelonnaire.

L'échocardiographie a objectivé une sténose pulmonaire valvulaire, par ailleurs, le bilan de la crase (NFS, TP, TCA) est normal. Le diagnostic du syndrome de Noonan a été évoqué puis confirmé par la mise en évidence d'une transition A>G en position 188 (exon 3) du gène PTPN11 conduisant à une mutation faux-sens p.Tyr-63Cys. Cette mutation a déjà été décrite à plusieurs reprises en association avec un syndrome de Noonan.

Observation 2 :

Il s'agit d'un garçon de 7 ans 7mois, 4ème d'une fratrie de 4, de parents non consanguins, admis dans notre formation pour prise en charge d'un syndrome dysmorphique. Il est issu d'une grossesse suivie menée à terme, accouchement par voie basse, eutrophe avec bonne adaptation à la vie extra-utérine, le réflexe de succion était faible avec une fatigabilité lors des tété

sans régurgitation ni vomissement chronique, il était sous allaitement artificiel avec des difficultés d'alimentation jusqu'à l'âge de 2 ans, il est suivi pour bêta thalassémie hétérozygote depuis l'âge de 3 ans.

A l'examen clinique, on note un retard staturo-pondéral à -3DS, un retard psychomoteur et mental, une dysmorphie faciale qui combine un hypertélorisme, front haut, un ptosis bilatéral, une obliquité en bas et en dehors des fentes palpébrales, une racine du nez saillante, un philtrum aux piliers écartés et très marqué, un nez à pointe épaisse, une micrognathie des oreilles bas implantées en rotation postérieure, avec un hélix épais, un cou court, un ptérygium coli, un thorax asymétrique et large, une saillie de manubrium sternal, un écart intermamillaire, une hernie de l'ombilic réductible, des anomalies cutanées sous forme de lentiginoses multiples avec hypertrichose du dos, une inégalité des membres inférieures, à l'examen cardio-vasculaire on note un souffle systolique au foyer pulmonaire.

Par ailleurs, l'examen ophtalmologique a objectivé une acuité visuelle diminuée aux deux yeux avec myopie et astigmatisme, mis sous correction, ainsi qu'un Kératocône des deux yeux, un segment antérieur normal, le fond d'œil a montré une choroïde myopique, en outre, l'examen ORL a mis en évidence une hypoacousie de perception. On a complété par un ECG qui a montré une hypertrophie ventriculaire gauche, un bloc de branche droit incomplet, l'échocardiographie a mis en évidence une dysplasie valvulaire pulmonaire modérément sténosante et peu fuyante sans répercussion. Le bilan de crase revenu normal.

L'échographie abdominopelvienne a montré d'une discrète splénomégalie, la radiographie de la hanche et du bassin a montré une luxation postérieure de la hanche droite avec atrophie du trochanter, l'analyse génétique a confirmé le diagnostic de syndrome de Noonan on objectivant une mutation du gène PTPN11 (figure 2).



Figure 2 : Aspect frontal (a) et latéral (b) de notre patient montrant les caractéristiques faciales du SN.

Observation 3 :

Il s'agit d'un garçon de 12 ans, 2ème d'une fratrie de 3, de parents non consanguins, admis pour prise en charge d'un retard staturo-pondéral, il est issu d'une grossesse suivie, menée à terme, accouchement par voie basse, le poids de naissance à 2000 g, cri immédiat, pas d'antécédents néonataux notables.

L'enfant est opéré pour une sténose de l'artère pulmonaire par angioplastie à l'âge de 3 ans, admis pour prise en charge d'un syndrome dysmorphique, à l'examen, on note un retard staturo-pondéral à -3DS, un bon développement psychomoteur, un souffle systolique au foyer pulmonaire et une dysmorphie faciale très caractéristique : un hypertélorisme, une racine du nez saillante, un philtrum aux piliers écartés et très marqué, un nez à pointe épaisse, une micrognathie des oreilles bas implantées en rotation postérieure, avec un hélix épais et un lobule saillant de face cou court avec un ptérygium coli. Par ailleurs, on note une déformation thoracique de type pectus carinatum supérieure et pectus excavatum inférieure avec un écart intermammonaire. L'échocardiographie a objectivé une sténose pulmonaire valvulaire modérée résiduelle avec composante supravulvaire. Le bilan de crase était sans particularités. L'étude génétique a objectivé une mutation du gène PTPN11 confirmant le diagnostic de syndrome de Noonan (figure 3).



Figure 3 : Aspect frontal et latéral de notre patient à l'âge de 12 ans montrant les caractéristiques faciales du SN.

DISCUSSION

Décrit en 1963, le syndrome de Noonan est une affection dominante dont la pénétrance est quasi complète, mais dont l'expressivité est assez variable. Son incidence est proche de 1/2000 naissances. Caractérisé par une petite taille, une dysmorphie faciale caractéristique et des anomalies cardiaques congénitales.

La prévalence à la naissance de 1/2 500 naissances vivantes [1]. La dysmorphie faciale comprend un hypertélorisme avec des fentes palpébrales antimongoloïdes, un ptosis, des oreilles bas implantées en rotation postérieure avec un hélix épais, Les piliers du philtrum sont très marqués. On peut observer une micrognathie, un cou est court, avec un excès de peau. La dysmorphie évolue avec l'âge, le visage s'allonge et devient triangulaire, le cou s'allonge rendant le ptérygium plus évident ; les traits s'épaississent, avec une accentuation des plis nasogéniens, mais la dysmorphie elle-même devient moins caractéristique [1,2]. La croissance est souvent altérée mais une taille normale n'exclut pas ce diagnostic. Plus de la moitié des enfants présentent des difficultés alimentaires précoces, cela est décrit chez nos trois patients, conduisant à un décrochage staturo-pondéral dans la première année [2,3].

Un déficit en hormone de croissance est parfois retrouvé, mais en général le bilan hormonal est normal. Les patients ayant un syndrome de Noonan répondent de façon variable au traitement par l'hormone de croissance, mais montrent souvent une faible sensibilité à ses effets[1]. La puberté et la maturation osseuse, fréquemment retardées, permettent un certain degré de « rattrapage » statural en fin d'adolescence [1,2]. Chez les garçons, une cryptorchidie est commune (60%), chez les filles, l'âge moyen des premières menstruations est de 14 ans et la fertilité est normale[2]. Les anomalies cardiaques sont très fréquentes (65-80 %). Les plus caractéristiques sont une dysplasie de la valve pulmonaire et/ou une sténose pulmonaire supra-valvulaire. Cette anomalie est présente chez tous nos patients. De très nombreuses autres malformations cardiaques peuvent être présentes, en particulier une communication inter ventriculaire ou inter-auriculaire [4].

L'hypotonie est fréquente dans l'enfance, associée à un retard moteur (25 %). Un retard d'acquisition du langage s'observe chez 20 % des enfants et la plupart d'entre eux conservent un déficit relatif des performances verbales et des troubles articulatoires [5]. L'audition est souvent altérée par des otites chroniques (surdité de transmission) ou par une surdité de perception, retrouvée chez un seul patient. un Strabisme, troubles de réfraction (myopie) et amblyopie touchent plus de 90% des patients [6]. Le syndrome de Noonan s'accompagne fréquemment d'une déformation thoracique par accentuation de l'angle de Louis, qui induit un pectus carinatum supérieur et pectus excavatum inférieur, cela est décrit chez un seul patient, et parfois d'une scoliose (25%), survenant surtout à l'adolescence. A la naissance, on peut observer des pieds bots (5%) ou une contracture des doigts [1, 2,3]. Un tiers des sujets atteints de syndrome de Noonan présente une diathèse hémorragique d'intensité variable mais pouvant se révéler lors de chirurgies potentiellement hémorragiques caractérisée par un allongement du TCA. L'anomalie la plus commune est un déficit en facteur XI, mais des anomalies des facteurs VII, IX, XII, VIII et facteur Von Willebrand ont également été décrites. Des anomalies plaquettaires ont également été rapportées (thrombopénies et thrombopathies) [7]. Le bilan de crase chez nos patients était normal. Le syndrome de Noonan avec lentigines multiples a longtemps été appelé syndrome LEOPARD (Acronyme signifiant Lentigines - ECG anomalies - Ocular hypertelorism - Pulmonar stenosis -Abnormal genitali - Retardation of growth et Deafness), une appellation dévalorisante, à bannir du discours médical. Il s'agit d'une variante du syndrome de Noonan. Il s'en distingue essentiellement par la présence d'une lentiginose profuse, d'apparition progressive, parfois associée à quelques taches café-au-lait et une fréquence plus élevée de surdité et de cardiomyopathie [8]. Ce qui concorde avec la deuxième observation. Des manifestations auto-immunes sont fréquentes (30% d'auto-anticorps antithyroïdiens), avec un risque d'hypothyroïdie tardive de 5%. Des maladies auto-immunes ont été rapportées, en particulier un lupus érythémateux disséminé, mais leur incidence

n'est pas connue [1, 2,3]. Les patients porteurs d'un syndrome de Noonan sont prédisposés au développement de myélodysplasies et de leucémies, en particulier la leucémie myélomonocytaire juvénile, qui survient avant 2 ans, et la leucémie aiguë lymphoblastique [9]. Dans 50 % des cas, une mutation du gène PTPN11 est retrouvée [13]. Ce gène qui est situé sur le chromosome 12, code pour une tyrosine phosphatase SHP-2 (Src homology region 2-domain phosphatase-2). Une anomalie de ce gène est retrouvée dans environ 60 % des cas familiaux (transmission autosomique dominante avec une prédominance de transmission maternelle), et dans 30-40 % des cas sporadiques. Cette mutation est retrouvée chez nos 3 patients. La présence d'une mutation PTPN11 est plus fréquemment associée à une sténose de l'artère pulmonaire (en comparaison avec les cardiomyopathies hypertrophiques). D'autres mutations des gènes KRAS ou SOS1 [12] ont également été identifiées comme causes potentielles de syndrome de Noonan. Il existe de rares cas de syndrome de Noonan de transmission autosomique récessive [11]. Le diagnostic différentiel inclut le syndrome de Turner, le syndrome cardio-facio-cutané, le syndrome de Costello et la neurofibromatose de type 1 [1]. Le diagnostic prénatal peut être réalisé par biopsie du trophoblaste ou par amniocentèse [1,2]. Le traitement doit inclure la prise en charge des problèmes alimentaires rencontrés dans la petite enfance, l'évaluation de la fonction cardiaque et le suivi de la croissance et du développement moteur en bénéficiant de soins adaptés [1]. La majorité des enfants atteints de syndrome de Noonan mènent une vie normale à l'âge adulte. Les signes et les symptômes s'estompent avec l'âge et la plupart des adultes atteints du syndrome de Noonan ne nécessitent aucun traitement médical particulier [1,2].

CONCLUSION

Le syndrome de Noonan est une pathologie génétique à symptomatologie clinique très riche dont le traitement nécessite une collaboration multidisciplinaire (pédiatre, ophtalmologiste, chirurgien pédiatre). Le pronostic est conditionné par l'atteinte des organes vitaux, essentiellement le cœur.

Conflits d'intérêts :

Les auteurs ne déclarent aucun conflits d'intérêts.

Contributions des auteurs :

Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale du manuscrit.

RÉFÉRENCES

- [1] Protocole National de Diagnostic et de Soins (PND) RASopathies Syndromes de Noonan, cardiofacio cutané et apparentés Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs Octobre 2016 P :8.
- [2] Kruszka P, Noonan syndrome in diverse populations. *Am J Med Genet A*. 2017 Sep; 173(9): 2323-2334. doi: 10.1002/ajmg.a.38362. Epub 2017 Jul 27. PMID:28748642.
- [3] Allanson JE Noonan Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. 2001 Nov 15 [updated 2016 Feb 25]. PMID:20301303.
- [4] Oliveira PHA, Genetic Syndromes Associated with Congenital Cardiac Defects and Ophthalmologic Changes – Systematization for Diagnosis in the Clinical Practice. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Jan; 110(1): 84-90. doi: 10.5935/abc.20180013. PMID 29538527.
- [5] Bizaoui V. RASopathies are associated with a distinct personality profile. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2018 Apr 16. doi: 10.1002/ajmg.b.32632. PMID29659143.
- [6] Ziegler A, Noonan Syndrome: An Underestimated Cause of Severe to Profound Sensorineural Hearing Impairment. Which Clues to Suspect the Diagnosis? *Otol Neurotol*. 2017 Sep; 38(8):1081-1084. doi: 10.1097/ PMID: 28742629.
- [7] Morice A, J Preoperative Detailed Coagulation Tests Are Required in Patients With Noonan Syndrome. *Oral Maxillofac Surg*. 2017 Dec 29. pii: S0278-2391(17)31535-5. doi: 10.1016/j. PMID:29362165.
- [8] de Santiago García-Caro E [LEOPARD syndrome: A variant of Noonan syndrome with lentigines. *An Pediatr (Barc)*. 2018 Mar 20. pii: S1695-4033(18)30054-7. doi: 10.1016/j.P-MID:29571647.
- [9] Castagna J Multiple granular cell tumours in a patient with Noonan's syndrome and juvenile myelomonocytic leukaemia]. *Ann Dermatol Venereol*. 2017 Nov; 144(11):705-711. doi: 10.1016/j. annder.2017.06.008. Epub 2017 Jul 17. French. PMID: 28728859.
- [10] Pannone L Structural, Functional, and Clinical Characterization of a Novel PTPN11 Mutation Cluster Underlying Noonan Syndrome. *Hum Mutat*. 2017 Apr; 38(4):451-459. doi: 10.1002/humu.23175. Epub 2017 Feb 7. PMID:28074573.
- [11] Edouard T, Raynal P, Yart A, et al. [New molecular mechanisms of growth hormone insensitivity]. *Arch Pediatr* 2008 ; 15 : 179-88.
- [12] Burch M, Sharland M, Shinebourne E, et al. Cardiac abnormalities in Noonan syndrome: phenotypic diagnosis and echocardiographic assessment of 118 patients. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 : 1189-92.
- [13] Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, et al. Mutations in ptpn11, encoding the protein tyrosine phosphatase shp-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001 ; 29 : 465-8.

Syndrome de Cornelia de Lange à propos de deux cas

Cornelia de Lange syndrome about two cases

Kmari. M, Abdelhakim. O, Abilkassem. R, Agadr. A

Service de pédiatrie, Hôpital Militaire Mohammed V. Rabat
Faculté de médecine et de pharmacie Rabat

RÉSUMÉ

Le syndrome de Cornelia de Lange est un syndrome malformatif rare, caractérisé par une dysmorphie faciale accompagnée d'un déficit intellectuel, d'un important retard de croissance et d'anomalies des extrémités et parfois de malformations associées (cardiaques, rénales...). Nous rapportons deux cas qui mettent en évidence cette entité rare. Le diagnostic se fait essentiellement sur la clinique. Le diagnostic prénatal est possible par l'étude génétique, cependant il n'existe pas de traitement curatif mais la prise en charge psycho-éducative est indispensable.

Mots clés : dysmorphie faciale, retard mental, retard staturo-pondéral.

ABSTRACT

Cornelia de Lange syndrome is a rare malformation syndrome, characterized by facial dysmorphism accompanied by intellectual deficit, significant growth retardation and extremity abnormalities and sometimes associated malformations (cardiac, kidney ...). We report two cases that highlight this rare entity. Diagnosis is essentially done on the clinic. Prenatal diagnosis is possible by genetic study, but there is no curative treatment but psychoeducational care is essential.

Keywords : facial dysmorphism, mental retardation, stunting delay.

INTRODUCTION

Le syndrome de Cornelia de Lange (SDCL) est un syndrome malformatif rare, caractérisé par une dysmorphie faciale accompagnée d'un déficit intellectuel, d'un important retard de croissance [1] et d'anomalies des extrémités [2]. Nous rapportons les observations de deux malades présentant ce syndrome, afin de rappeler ses principales caractéristiques cliniques, génétiques et évolutives.

Observation 1 :

Il s'agit d'un garçon âgé de 3 ans, né à terme en milieu hospitalier, troisième d'une fratrie de 3, issu d'un mariage consanguin, admis pour exploration et prise en charge d'un syndrome dysmorphique et un retard mental, l'examen clinique a objectivé un retard staturo-pondéral sévère (-4DS) une dysmorphie faciale comportait un hirsutisme, front proéminent et incliné, des anomalies de la dentition, un rétrognathisme, des sourcils bien dessinés, arqués et confluent, des cils longs, des narines antéversées associées à une hypotonie généralisée sans atteinte des extrémités (figure 1). Le reste de l'examen est normal.



Figure 1 : facies caractéristique du SDCL.

Auteur correspondant :

Dr. KMARI mohamed

Service de pédiatrie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat, Maroc

Tél : 00 212 661 662 662

E-mail : kmarimohamed@yahoo.fr

Sur le plan paraclinique, l'IRM cérébrale a objectivé un retard de myélinisation de la substance blanche périventriculaire, l'examen ophtalmologique, l'ORL, la radiographie du squelette, l'échographie trans-thoracique et l'échographie abdomino-pelvienne sont normales.

L'exploration hormonale (TSH, 17 OHP, cortisol 8 h) ainsi que le bilan phosphocalcique est sans anomalies, le caryotype est revenu normal : 46 XY.

Devant l'association du syndrome dysmorphique typique avec un retard staturopondéral, le diagnostic de Cornelia de Lange est retenu

Observation 2 :

Il s'agissait de K, J de sexe masculin, âgé de deux ans 4 mois, issue d'un mariage non consanguin, 3^{ème} d'une fratrie de trois, sans cas similaires dans la famille, le poids et la taille à la naissance étaient non précisés. Il avait comme antécédents : la notion de souffrance néonatale, retard du développement psychomoteur, Des infection respiratoires à répétitions sur un reflux gastro-oesophagien. Le début remonta à six mois par la constatation des parents de l'absence de la tenue de la tête. L'examen clinique retrouvait une pâleur cutanéomuqueuse, un retard staturo-pondéral (poids et taille inférieurs moins 4DS). La dysmorphie faciale comportait un hirsutisme, front proéminent et incliné, des anomalies de la dentition, un rétrognatisme, des sourcils bien dessinés, arqués et confluent (synophrys), des cils longs, des narines antéversées. Il avait aussi une déformation thoracique en entonnoir, sans anomalies des membres. L'examen neurologique avait révélé une hypotonie. Le reste de l'examen était sans particularités (figure2).



Figure 2 : faciès caractéristique du SDCL.

Le bilan malformatif avait compris l'examen ophtalmologique, l'ORL, l'IRM cérébrale, l'échographie abdominale, l'échocardiographie et les radiographies du squelette sont revenus tous normaux.

DISCUSSION

Le SDCL est un syndrome malformatif rare d'expression variable, décrit en 1933 par Mr Cornelia de Lange, caractérisé par une dysmorphie faciale très reconnaissable (un hirsutisme, front proéminent et incliné, des anomalies de la dentition, un rétrognatisme, des sourcils bien dessinés, arqués et confluent, des cils longs, des narines antéversées), accompagnée d'un déficit intellectuel de sévérité variable, d'un important

retard de croissance à début anténatal [1], d'anomalies des extrémités [2] (oligodactylie, voire amputation plus sévère, brachymétopie du premier métacarpien, aspect de pince de Homard) et parfois de malformations associées cardiaques à savoir les communications interventriculaires et interauriculaires dans 29 % des cas [1], ophtalmologiques type myopie, astigmatisme, strabisme et diverses autres anomalies de l'acuité visuelle [3]. Les anomalies rénales décrites sont : l'ectopie rénale, le reflux vésico-urétéral, la différenciation cortico-médullaire [3]. Une épilepsie (20 % des cas) [1], chez le garçon, on observe parfois une hypoplasie génitale ainsi que une ectopie testiculaire [3]. Les infections des voies respiratoires et gastro-intestinales sont communes [1].

Les problèmes d'alimentation sont généralement importants les premières années, souvent aggravés par un reflux gastro-oesophagien [4].

C'est le cas de notre deuxième malade qui présentait des infections respiratoires à répétition compliquant un reflux gastro-oesophagien. Ce dernier est le plus souvent sous diagnostiqué, mais c'est une complication commune du syndrome, avec une prévalence qui varie de 15 à 75 % [1]. Des cas ayant des troubles endocriniens ont été rapportés à savoir panhypopituitarisme, troubles gonadotropes et anomalies de sécrétion de Prolactine [4].

L'affection évolue toujours vers un retard psychomoteur, des difficultés d'acquisition du langage et parfois vers des troubles du comportement de type autistique [5]. Dans notre série, le diagnostic de SDCL est posé devant la dysmorphie typique, la petite taille à début néonatale et le retard mental.

Les anomalies des extrémités ainsi que les malformations cardiaques et rénales manquent dans ces deux observations car elles ont une incidence moins élevée. Les manifestations radiographiques classiques comprennent une microcéphalie, des anomalies des membres et des doigts, une maturation squelettique retardée et une configuration thoracique anormale [6]. Preus et Rex ont distingué trois formes cliniques, la première dite classique, les patients présentent une déficience de croissance prénatale, un retard psychomoteur modéré à profond et des malformations majeures entraînant une invalidité sévère ou la mort [7]. Quand à la forme légère, les enfants présentent un morphotype similaire à celui observé dans le type I, ils présentent un retard psychomoteur léger, une insuffisance de croissance pré et postnatale moins sévère et l'absence de malformations majeures, [7] ce qui concorde avec nos cas.

Pour le Type III, il comprend les patients qui ont des manifestations phénotypiques de SDCL, qui sont causalement liés à des aneuploïdies chromosomiques ou des expositions tératogènes.

Preus et Rex ont proposé 30 caractéristiques qui distinguent le mieux le syndrome Cornelia de Lange des autres cas suggestifs [7].

Allanson et al ont conclu que dans le phénotype modéré, l'aspect facial caractéristique peut ne pas apparaître avant l'âge de 2 à 3 ans alors qu'il est toujours

présent à la naissance dans le phénotype classique[8]. Presque tous les cas sont sporadiques, une transmission familiale, avec un mode autosomique dominant, est parfois observée [9].

Des mutations ont été identifiées dans trois gènes impliqués dans la cohésion des chromosomes. Des mutations sur plusieurs gènes ont été identifiées: sur le NIPBL (5p13.2), responsable de la synthèse de la delangine et membre de la famille des cohésines, sur le SMC1L1, codant une autre cohésine, sur le SMC3 et le SMC1A. Un mosaïcisme est retrouvé dans un peu moins d'un quart des cas [9,10]. Des mutations sur d'autres gènes donnent des syndromes apparentés, appelés «cohésinopathies», comme celles concernant le gène RAD21, entraînant une dysmorphie semblable mais moins de retard intellectuel.

Pour le diagnostic anténatal, l'estimation du risque peut se faire par dosage de la PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein-A) entre la 11ème et la 14ème semaine de grossesse (la sécrétion de l'hormone protéique étant nulle donc les taux de l'hormone sont nuls)[11]. L'échographie prénatale peut parfois évoquer le diagnostic en révélant un retard de croissance intra-utérin et des anomalies des membres[1].

Le diagnostic différentiel se pose avec la duplication partielle du bras long du chromosome 3 délétion du locus q31 du chromosome 2, syndrome de Fryns et le syndrome d'alcoolisation fœtale[12].

Il n'existe pas de traitement curatif, la prise en charge thérapeutique doit être multidisciplinaire afin d'améliorer la qualité de vie des patients [1].

CONCLUSION

Le syndrome de Cornelia de Lange est une pathologie rare, qu'il faut y penser devant l'association d'un syndrome dysmorphique caractéristique, d'un retard mental et staturo-pondéral, la recherche d'anomalies génétiques reste longue et coûteuse. La prise en charge doit être pluridisciplinaire afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

Conflits d'intérêts :

Les auteurs ne déclarent aucun conflits d'intérêts.

Contributions des auteurs :

Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale du manuscrit.

RÉFÉRENCES

- [1] F. Bennaoui-Cornelia de Lange syndrome: Three cases - Journal de pédiatrie et de puériculture (2011) 24, 186–189.
- [2] Mehta D - Characterization of limb differences in children with Cornelia de Lange-.Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2016 Jun;172(2):155-62. doi: 10.1002/ajmg.c.31498. PMID: 27120260.
- [3] Mrugacz M, KlinOczna - Systemic and ophthalmological findings in Cornelia de Lange syndrome. Review Polish.2012; 114(1): 68-70. PMID: 22783750.
- [4] Hei M, Gao X, Wu L - Clinical and genetic study of 20 patients from China with Cornelia de Lange syndrome.BMC Pediatr.2018 Feb 16;18(1):64. doi: 10.1186/s12887-018-1004-3.PMID:29452578.
- [5] Nelson L, C.Am - A longitudinal follow-up study of affect in children and adults with Cornelia de Lange syndrome - J Intellect Dev Disabil. 2014 May; 119(3): 235-52. doi: 10.1352/1944-7558-119.3.235.PMID:24871792.
- [6] Opitz JM - 50 years ago in The Journal of Pediatrics: the Cornelia de Lange syndrome - J Pediatr. 2013 Nov; 163(5): 1395. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.05.009. PMID: 24160657.
- [7] Preus, M, Rex, A. P - Definition and diagnosis of the Brachmann--de Lange syndrome-Am. J. Med. Genet. 16: 301-312, 1983.
- [8] Allanson - De Lange syndrome: subjective and objective comparison of the classical and mild phenotypes. - J. Med. Genet. 34: 645-650, 1997. PMID: 9279756.
- [9] Moss - Genotype-phenotype correlations in Cornelia de Lange syndrome: Behavioral characteristics and changes with age - J, Am J Med Genet A. 2017 Jun;173(6):1566-1574. doi: 10.1002/ajmg. PMID: 284252131.
- [10] Pozojevic J - Novel mosaic variants in two patients with Cornelia de Lange syndrome- Eur J Med Genet. 2017 Nov 15. pii: S1769-7212(17)30498-6. doi:10.1016/j.ejmg.2017.11.004.PMID:29155047.
- [11] Pié J, Puisac B - Special cases in Cornelia de Lange syndrome: The Spanish experience- Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2016 Jun;172(2):198-205 Review. PMID:27164022.
- [12] Grados MA - Behavioral and psychiatric manifestations in Cornelia de Lange syndrome - S. Curr Opin Psychiatry. 2017 Mar; 30(2):92-96. doi: 10.1097/. Review. PMID:28125439.

Association séquestration splénique et agglutinine froide chez un enfant drépanocytaire

Association of splenic sequestration and cold agglutinin in a child with sickle cell disease

Jouini. H ⁽¹⁾, Dabboubi. R ⁽²⁾, Gara. K ⁽¹⁾, Wali. F ⁽²⁾, Becheur. M ⁽¹⁾
Messaoud. T ⁽²⁾, Toumi. NEH ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Laboratoire d'Hématologie - Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis

⁽²⁾ Laboratoire de Biochimie - Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis

RÉSUMÉ

La séquestration splénique aiguë est une complication grave des syndromes drépanocytaires majeurs pouvant être déclenchée par une infection. Elle est responsable de la majoration du syndrome anémique qui risque de s'accroître devant l'apparition d'agglutinines froides. Nous rapportons un cas d'agglutinine froide de découverte fortuite chez un enfant drépanocytaire âgé de 22 mois atteint d'une pneumopathie à streptocoque compliquée de séquestration splénique. Les anomalies relevées au niveau des paramètres érythrocytaires (VGM, TCMH, CCMH) et l'agglutination macroscopique des hématies ont fait suspecter la présence d'une agglutinine froide. Le TCD était positif type complément et la RAI était positive à +4°C.

Le patient a bien évolué après transfusion. A travers cette observation nous insistons sur le caractère urgent de la prise en charge transfusionnelle en cas de séquestration splénique aiguë et nous passons en revue les caractéristiques biologiques de l'agglutinine froide ainsi que son impact clinique.

Mots clés : enfant – drépanocytose- agglutinines froides – séquestration splénique.

ABSTRACT

Splenic sequestration is a severe complication in sickle cell disease. It is often triggered by a viral infection. This one can also lead to the production of cold agglutinin (CA) and aggravate the anemia.

We report a case of CA in a 22 months old child with sickle cell disease suffering from a streptococcal pneumonia complicated with splenic sequestration. The anomalies noticed in the erythrocytic parameters and the macroscopic agglutination of red blood cells, gave rise to the suspicion of CA. The direct coombs test and the antibody screening were positive. The transfusion was well tolerated by the patient. Through this observation, we emphasize the urgency of the transfusion in patient with splenic sequestration, and we highlight the biological and clinical characteristics of CA as well as their clinical impact.

Key words: child- sickle cell disease- cold agglutinin-splenic sequestration.

INTRODUCTION

La drépanocytose est une hémoglobinopathie constitutionnelle à transmission autosomale récessive.

La sévérité du tableau clinique varie d'un sujet à un autre et dépend principalement de la forme de la maladie. Les sujets hétérozygotes et hétérozygotes composites S-β thalassémie et S/C présentent généralement une forme atténuée alors que les sujets homozygotes SS souffrent d'une forme plus sévère. La gravité de la maladie est essentiellement en rapport avec certaines complications à savoir le syndrome thoracique aigu, l'accident vasculaire cérébral et la séquestration splénique [1].

Chez le nourrisson, une infection bénigne peut déclencher une séquestration splénique aiguë ou subaiguë et être responsable de l'apparition transitoire d'agglutinine froide (AF).

Selon les caractéristiques de l'AF, le syndrome anémique peut être aggravé [2]. Nous rapportons le cas d'un nourrisson drépanocytaire hospitalisé pour pneumopathie à streptocoque compliquée de séquestration splénique aiguë (SSA). Une AF d'isotype IgM a été découverte fortuitement sur un hémogramme.

Auteur correspondant :

Dr. JOUINI hamida

Laboratoire d'hématologie, hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis, Bab Saadoun 1004 Jabbary, Tunis, Tunisie

Tél : 20 461 290

E-mail : jouinihamida@gmail.com

PATIENT ET OBSERVATION :

Il s'agit d'un nourrisson âgé de 22 mois, originaire du Nord Ouest de la Tunisie. Il a été hospitalisé pour une toux dyspnéisante et une fièvre aigue chiffrée à 39°C malgré la prise d'amoxicilline, de paracétamol et de bétaméthasone. Il est issu d'un mariage non consanguin. L'interrogatoire a révélé des antécédents d'infection materno-foetale et de méningite à pneumocoque à l'âge de 9 mois compliquée de convulsions. L'examen pulmonaire a objectivé une polypnée à 40 cycles/mn et des râles ronflants au champ pulmonaire droit. L'examen abdominal n'a pas montré d'hépatosplénomégalie.

A l'admission, l'hémogramme a révélé une anémie (Hb :6.5g/dl) normochrome (TCMH : 27.8 pg) normocytaire (VGM : 84 fl) régénérative (réticulocytes à 272.650/mm³), des plaquettes à 164.000/mm³ et une hyperleucocytose (GB : 21.370/mm³) de type polynucléose neutrophile. Le Test de Coombs Direct (TCD) était négatif. Le frottis sanguin a révélé la présence de quelques drépanocytes.

L'électrophorèse de l'hémoglobine (Hb S : 70%) a permis de confirmer le diagnostic de la drépanocytose. La CRP était à 200 mg/L. La sérologie de mycoplasme était négative.

La radiographie du thorax a montré un syndrome bronchique avec un foyer parenchymateux compatible avec le diagnostic d'une pneumopathie à pneumocoque. Le patient a été mis sous bi-antibiothérapie (Clarid® et Claforan®).

Au 12ème jour de son hospitalisation, l'évolution clinique a été marquée par l'aggravation de la toux avec tachypnée, râles ronflants et altération de l'état de conscience associée à une défaillance hémodynamique. Une splénomégalie franche à 4 cm a été notée au cours de cette évolution.

Les données de l'hémogramme ont montré des anomalies au niveau des paramètres érythrocytaires : numération des GR effondrée à 0,2.10⁶ /µl, CCMH et VGM augmentés (CCMH : 50g/dl, VGM : 120 fl). L'histogramme des GR a révélé la présence de deux pics témoin d'une double population érythrocytaire (Figure 1).

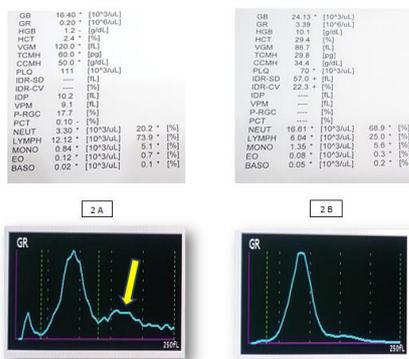


Figure 1 : Perturbation de la numération globulaire en présence d'agglutinines froides « double population érythrocytaire » (2A) et normalisation des indices érythrocytaires après transfusion (2B) en présence d'agglutinines froides.

L'association d'une chute rapide de l'Hb à 1.2g/dl (initialement à 7.1g/dl) et d'une augmentation brutale du volume de la rate de plus de 2 cm était en faveur d'une crise aigue de séquestration splénique. L'auto-agglutination des GR sur frottis sanguin (Figure 2)

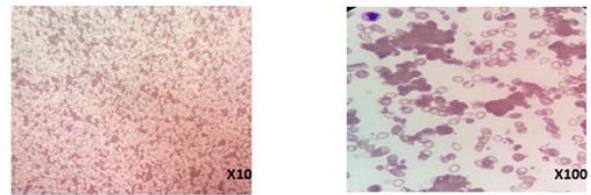


Figure 2 : Agglutinats de GR sur frottis sanguin aux faible et fort grossissements.

Ainsi que la perturbation des paramètres érythrocytaires ont fait soupçonner la présence d'une agglutinine froide.

L'incubation du prélèvement NFS à 37°C pendant 1h a permis la correction de tous les paramètres, ce qui a confirmé le diagnostic d'AF.

Les examens immuno-hématologique sont permis d'étudier les caractéristiques de ces Anticorps(Ac). Le TCD était positif (++) de type C3c (++)/ C3d(+) en faveur d'un Ac de type IgM.

La RAI était positive à +4°C témoignant de la faible amplitude thermique de l'Ac (Figure 3).

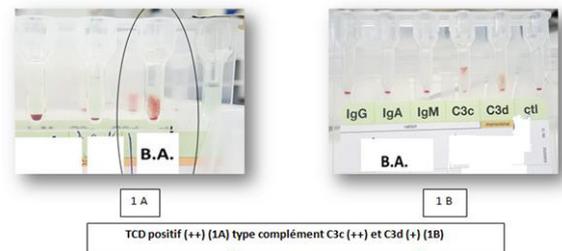


Figure 3 : TCD positif (++) (1A) type complément C3c (++) et C3d (+) (1B). Agglutinats de GR sur frottis sanguin aux faible X10 et fort grossissements X100.

L'enfant a été hydraté puis transfusé par un concentré de globules rouges (CGR) phénotypé, compatible et déleucocyté à raison de 10 ml/kg pendant 4 heures. L'évolution était favorable.

DISCUSSION

La drépanocytose est une hémoglobinopathie constitutionnelle à transmission autosomale récessive. Elle est due à la production de l'hémoglobine S (HbS), caractérisée par une solubilité diminuée et la polymérisation de sa forme désoxygénée.

Cette polymérisation est responsable de l'augmentation de la rigidité membranaire, provoquant des micro-thrombi dans les petits vaisseaux. Par ailleurs le GR est fragilisé d'où l'hémolyse accrue. Les deux principaux processus physiopathologiques responsables de la symptomatologie clinique de la drépanocytose SS sont l'occlusion vasculaire et l'anémie hémolytique chronique [1].

La fréquence des complications est fonction de l'âge. Certaines sont sévères et menacent le pronostic vital. On rapporte essentiellement des CVO (syndrome pieds-mains), des infections intercurrentes (*Streptococcus pneumoniae*, germes atypiques) et la SSA responsable d'une anémie aiguë profonde mal tolérée [2]. La SSA est fréquente chez le nourrisson et le jeune l'enfant est plus rare chez l'adulte [3]. En effet, la plupart des enfants drépanocytaires homozygotes développent une asplénie, suite à des infarctus spléniques répétés. Ainsi la SSA est une complication essentiellement pédiatrique. Cependant, les sujets hétérozygotes composites peuvent conserver leur rate à l'âge adulte et développent tardivement cette complication.

La SSA est définie par une chute de l'Hb d'au moins 2 g/dl et une augmentation brutale du volume de la rate de plus de 2 cm. Al-Salem et al, rapportent une diminution de l'Hb supérieure à 5 g/dl dans 40% des cas [2].

L'aggravation de l'anémie est souvent accompagnée d'une thrombopénie par séquestration splénique. La physiopathologie reste encore mal illustrée. Elle est probablement en relation avec un mauvais retour veineux lié à un état d'hypercoagulabilité. En effet, l'adhésion des hématies falciformes entraîne une activation endothéliale chronique avec expression continue du facteur tissulaire et du facteur VonWillbrand. De plus, il existe des phénomènes de micro thromboses. [3]. Au cours de cette complication aiguë, le facteur infectieux est fréquemment associé surtout chez le nourrisson. Il s'agit le plus souvent d'infection respiratoire d'origine virale [4]. Ces infections sont la première cause de mortalité et morbidité chez les enfants drépanocytaires de moins de 5 ans [5]. Dans notre observation, La SSA était secondaire à un épisode infectieux.

Le germe incriminé était le *Streptococcus pneumoniae*, comme rapporté par Douamba S et al. Les résultats de cette étude réalisée au Burkina Faso ont montré que *Streptococcus pneumoniae* et *Salmonella* sp étaient incriminés dans plus de 30% des cas [6]. L'épisode infectieux peut aussi être responsable de la production d'AF, accentuant l'hémolyse chronique [7]. Hiroto et al ont étudié l'expression des Ag I et i à la surface des hématies SS par une technique d'hémagglutination quantitative. Ils ont constaté que ces hématies possèdent une surexpression I et i par rapport aux hématies normales. Ces deux antigènes sont la cible des AF d'où leur implication dans l'aggravation de l'anémie [8]. La découverte des AF est souvent révélée par des anomalies des paramètres érythrocytaires déterminés par un automate d'hématologie fonctionnant à température ambiante. En effet, les hématies s'agrègent les unes aux autres pour donner des petits amas de GR. Ces derniers sont analysés en tant qu'une seule particule si leur volume ne dépasse pas 360 fl.

Le VGM est sur-estimé et le nombre de GR est faussement diminué. Par conséquent, l'Ht calculé est très bas, alors que la CCMH est très élevée.

Cependant, le dosage spectrophotométrique de l'Hb dans le canal leucocytaire après lyse des GR est normal [9]. Dans notre observation, la numération des GR était effondrée, la CCMH et le VGM étaient augmentés. L'histogramme des volumes des hématies a montré la présence de 2 pics témoin d'une double population érythrocytaire normocytaire et macrocytaire. L'augmentation du VGM et de la CCMH (>36 g/dL) contraste avec une baisse de l'Ht et du nombre des GR. Elle est fortement pathognomonique de la présence d'agglutinines froides [7]. La normalisation de ces paramètres après réchauffement du prélèvement à 37°C a confirmé la présence d'AF. Les explorations immuno-hématologiques permettent de confirmer la présence d'un auto-anticorps froid, d'étudier son amplitude et son optimum thermique, de titrer l'Ac et éventuellement de préciser sa spécificité. Toutes ces caractéristiques sont importantes pour prédire le pouvoir hémolytique de l'Ac. Les facteurs prédictifs d'hémolyse sont multiples. Le titre de l'AF est un élément important mais il est souvent beaucoup moins informatif que l'amplitude thermique.

En effet, pour un même taux d'Ac, l'hémolyse est plus sévère si les Ac sont actifs à plus de 28 °C et à fortiori à 37°C [10].

Parmi les processus infectieux classiques liés à l'apparition des AF, les infections par *Mycoplasma pneumoniae* ou par certains virus (EBV, CMV, rubéole, varicelle) sont fréquentes. Ces agents pathogènes peuvent être associés à la production d'Ac de type IgM réagissant de façon croisée avec le système d'antigènes érythrocytaires I/i.

Certaines bactéries à activité sialidase sont également incriminées, notamment quelques espèces de pneumocoque. Ces bactéries exposent les Ag érythrocytaires normalement masqués d'où la production d'auto Ac.

Les manifestations cliniques des AF sont très hétérogènes allant des formes infra-cliniques aux crises hémolytiques intra-vasculaires sévères nécessitant parfois la transfusion. Ceci dépend essentiellement des caractéristiques immunochimiques, du titre et de l'isotype de l'auto-Ac impliqué [10].

Dans notre cas, l'incrimination de l'AF dans l'hémolyse n'est pas confirmée vu l'épisode de déglobulisation concomitant. Une transfusion urgente de concentrés érythrocytaires s'est déroulée sans incidents et a permis d'augmenter le taux de l'Hb à 10.1 g/dl.

La transfusion constitue la pierre angulaire du traitement des complications graves de la drépanocytose et lors de l'aggravation de l'anémie par des AF. Par ailleurs, elle permet la correction en urgence de l'hypovolémie aiguë et de l'anémie profonde.

Les règles de la transfusion sont strictes. Un débit de 10ml/Kg est préconisé pour aboutir à un taux d'Hb post-transfusionnel de 11 g/dL ou d'Ht à 36%. Il faut tenir compte du risque d'hyperviscosité lié au volume de GR déjà séquestrés dans la rate et qui seront remobilisés après transfusion[11].

Les concentrés érythrocytaires doivent être compatibles, déleucocytés et phénotypés afin de minimiser le risque d'allo immunisation. Il est également conseillé de pratiquer une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) 3 semaines après l'épisode transfusionnel [11].

Lorsque l'AF est à large amplitude thermique, il devient difficile de compatibiliser le sang à transfuser. En cas d'urgence transfusionnelle, le cross-match est comparé par rapport au témoin auto.[12].

Ainsi, la connaissance des caractéristiques biologiques des AF garantit une prise en charge bien conduite et améliore le pronostic du patient.

Une collaboration étroite clinicien-biologiste est impérative afin d'établir une stratégie transfusionnelle rigoureuse.

La splénectomie est à envisager devant la survenue d'un épisode grave de SSA mais cette alternative thérapeutique ne peut être pratiquée qu'après l'âge de 5 ans.

En effet, elle expose l'enfant à un risque élevé de thrombose et d'accidents infectieux à germes encapsulés, en particulier le pneumocoque [1].

CONCLUSION

La drépanocytose majeure SS est une maladie génétique, chronique et invalidante considérée comme un vrai problème de santé publique.

Chez l'enfant de moins de 5 ans, l'anémie aiguë d'installation brutale secondaire à une SSA est l'une de complications les plus sévères. Elle est accompagnée d'un risque important de mortalité et de morbidité. La SSA constitue encore une des principales causes de décès chez les patients drépanocytaires dans les pays en voie de développement. La déglobulisation secondaire à la SSA peut être aggravée par la production d'AF suspectée devant la perturbation des paramètres érythrocytaires. Le bilan immunologique permet de préciser les caractéristiques biologiques de ces Ac et prédire leur pouvoir hémolytique.

Devant une SSA aggravée ou non par des AF, une prise en charge transfusionnelle par des concentrés de GR phénotypés, filtrés doit être immédiate afin d'éviter une évolution fatale.

En préventif, il est impératif de lutter contre les causes de décompensation liées au risque infectieux. Ainsi, le calendrier vaccinal du sujet drépanocytaire doit être à jour. Les parents doivent être sensibilisés aux signes d'alerte et au risque de récurrence de SSA. Une consultation en urgence est nécessaire au moindre signe de fièvre, d'anémie ou de splénomégalie.

RÉFÉRENCES :

[1] Huynh-Moynot S, Moynot J C, Commandeur D and al, sickle cell disease : from molecular aspects to clinical practice, A case report and a literature analysis, *An Bio Clin* 2011; 66 (6): 679-84.

[2] Serraj K, Mecili M, Housni B, André E. complications aiguës de la drépanocytose de l'adulte: de la physiopathologie au traitement. *mt* 2012 ; 18 (4) : 239-50.

[3] Saidi H, Smart LR, Kamugisha E, Ambrose EE, Soka D, Peck RN, et al. Complications of sickle cell anaemia in children in Northwestern Tanzania. *Hematol Amst Neth*. 2016;21(4):248-56.

[4] Subramaniam S, Chao JH. Managing Acute Complications Of Sickle Cell Disease In Pediatric Patients. *Pediatr Emerg Med Pract*. 2016;13(11):1-28.

[5] Beyeme-Owono M, Chiabi A. Physiopathologie et clinique de la drépanocytose chez l'enfant. *Clin Mother Child Health*. 2004;1(1):37-42.

[6] Douamba S, Nagalo N, Tamini L, Traoré I, Kam M, Kouéta F, Yé D. Syndromes drépanocytaires majeurs et infections associées chez l'enfant au Burkina Faso. *PanAfrican Medical Journal*. 2017; 26:7.

[7] Becheur M, Bouslama B, Slama H, Toumi NEH. Anémie hémolytique auto-immune de l'enfant. *Transfus Clin Biol*. 2015; 22 (5-6):29-18.

[8] Hiroto I, Terrence L. G, Olga E and Winfred C. A Case of Hemoglobin SC Disease With Cold Agglutinin-Induced Hemolysis. *Am. J. Hematol*. 2005; 78: 37-40.

[9] Godon A, Genevieve F, Marteau-Tessier A, Zandecki M. Automated hematology analysers and spurious counts; Part 3. Haemoglobin, red blood cells, cell count and indices, reticulocytes. *Ann Biol Clin*. 2012-4;(2):155-168.

[10] Berentsen S. How I manage cold agglutinin disease: Review. *Br J Haematol*. mai 2011; 153(3): 309-17.

[11] Davis BA, Allard S, Qureshi A, Porter JB, Pancham S, Win N, et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion. *Br J Haematol*. 1 2017;176 (2):192-209.

[12] Quist E, Koepsell S. Autoimmune Hemolytic Anemia and Red Blood Cell Autoantibodies. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(11):1455-8.

Une cause rare d'épilepsie pharmacorésistante : L'hémimégalencéphalie

A rare cause of intractable seizures : Hemimegalencephaly

**Bel Hadj. I^(1,2) , Ben Romdhane. M^(1,2) , Trabelsi. I^(1,2) , Hamouda. S^(1,2) , Khalsi. F^(1,2)
Boussetta. Kh^(1,2)**

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

⁽²⁾ Faculté de Médecine de Tunis – Université Tunis El Manar

RÉSUMÉ

L'hémimégalencéphalie est une malformation congénitale rare du développement cortical. Elle se manifeste par un retard du développement psychomoteur, un déficit moteur et une épilepsie pharmacorésistante. De rares observations pédiatriques ont été rapportées dans littérature dont l'expression clinique et évolutive est variable. Nous rapportons l'observation d'une enfant suivie pour une épilepsie pharmacorésistante en rapport avec une hémimégalencéphalie isolée.

Mots clés : enfant, épilepsie, hémisphérectomie.

ABSTRACT

Hemimegalencephaly is a rare congenital malformation of cortical development. It associates developmental delay, contralateral hemiparesis and intractable seizures. Few pediatric case reports have been published, showing a variety of clinical and evolutive features. We report the clinical course of a child with isolated hemimegalencephaly and severe epilepsy.

Key words : infant, epilepsy, hemispherectomy.

INTRODUCTION

L'hémimégalencéphalie (HME) est une malformation congénitale rare du développement du cortex cérébral. Elle est caractérisée par une croissance excessive d'une partie ou de la totalité d'un hémisphère cérébral. Le tableau clinique associe le plus souvent un retard du développement psychomoteur, une hémiparésie controlatérale et une épilepsie pharmacorésistante. Le diagnostic d'HME est confirmé par l'imagerie cérébrale, son traitement est médical et chirurgical. Les observations pédiatriques rapportées dans la littérature sont rares, elles témoignent d'une grande variété d'expression clinique, radiologique et évolutive. Nous rapportons l'observation d'une enfant suivie pour une épilepsie pharmacorésistante en rapport avec une HME isolée.

OBSERVATION

Il s'agit de l'enfant NY, de sexe féminin, issue d'un mariage non consanguin. Elle est née par voie basse à terme avec un poids de naissance à 3500g et une bonne adaptation à la vie extra-utérine. A l'âge de 19 mois, elle a présenté sa première crise convulsive dans un contexte fébrile. Il s'agissait d'une convulsion généralisée hypotonique ayant récidivé au bout de 15 jours. L'examen clinique a montré un examen neurologique sans anomalies, en particulier pas de déficit moteur et un périmètre crânien normal pour l'âge, l'absence de dysmorphie faciale ou d'anomalies cutanées. NY présentait un bon développement moteur avec acquisition de la position assise à l'âge de 8 mois et de la marche à l'âge de 14 mois, mais un retard du langage et une agitation. La patiente a été traitée initialement par valproate de sodium à la dose de 30 mg/Kg/j. L'électroencéphalogramme (EEG) réalisé à l'âge de 20 mois a montré des anomalies à type de pointes et poly-pointes amples débutant initialement dans la région hémisphérique droite pour devenir par la suite diffuses et généralisées (Figure 1).

Auteur correspondant :

Dr. BELHADJ imen

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

Faculté de Médecine de Tunis – Université Tunis El Manar

E-mail : dr.belhadj.imen@gmail.com

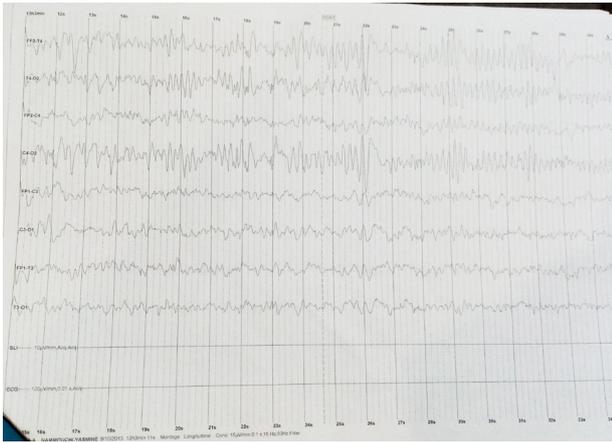


Figure 1 : Tracé d'électroencéphalogramme montrant des pointes et polypointes ondes amples localisée au niveau de la région hémisphérique droite.

L'IRM cérébrale réalisée à l'âge de 2 ans et 4 mois a révélé une hypertrophie de l'hémisphère cérébral droit avec dilatation du ventricule latéral droit ; des lobes pariétal, temporal et occipital volumineux avec un cortex discrètement épaissi, des sillons corticaux peu profonds et des circonvolutions peu nombreuses témoignant d'une pachygyrie ; une augmentation du volume de la substance blanche ; ainsi qu'un corps calleux dysgénésique globalement diminué de volume (Figure 2 et 3).

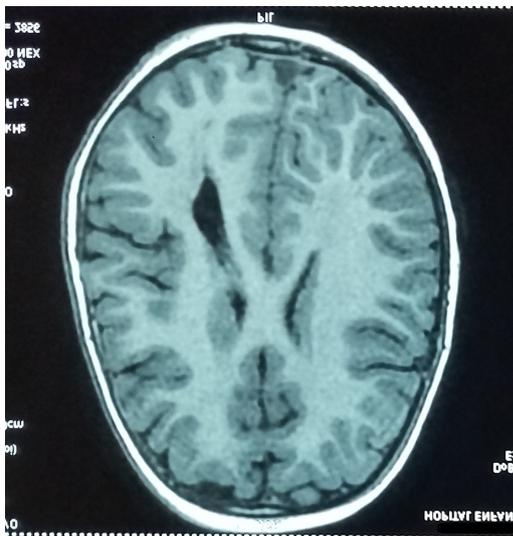


Figure 2 et 3 : IRM cérébrale montrant une hypertrophie de l'hémisphère cérébral droit au niveau des lobes pariétal, temporal et occipital, associée à une dilatation du ventricule droit. Le cortex présente des sillons peu profonds et des circonvolutions peu nombreuses témoignant d'une pachygyrie.

Ces anomalies de l'IRM ont conclu à une HME droite épargnant le lobe frontal. Ainsi le diagnostic d'HME droite isolée a été retenu chez NY. L'évolution a été marquée par un contrôle partiel des convulsions entre l'âge de deux et six ans sous valproate de sodium en monothérapie, avec une fréquence des convulsions à une à deux par an et un examen neurologique nor-

mal en intercritique. A l'âge de 6 ans et 2 mois, NY a présenté une recrudescence importante du nombre de crises convulsives, à la fréquence d'une crise hebdomadaire pendant deux mois. Une association de plusieurs anticonvulsivants a été testée : valproate de sodium, carbamazépine, lamotrigine, clonazépam. Une trithérapie associant valproate de sodium, carbamazépine et clonazépam a permis une nette réduction du nombre de crises convulsives. Une hémisphérectomie a été discutée avec l'équipe de neurochirurgie, mais le traitement chirurgical n'a pas été indiqué pour NY. Actuellement âgée de huit ans, NY présente deux à trois crises convulsives annuelles sous trithérapie d'anticonvulsivants. Elle a gardé un important retard du langage avec un vocabulaire très pauvre, malgré les séances d'orthophonie. Elle présente également une agitation et une agressivité importantes ainsi qu'une mauvaise adaptation sociale et scolaire, pour lesquelles elle est suivie en pédopsychiatrie.

DISCUSSION

Notre observation est originale de part la rareté de la pathologie mais également, à notre connaissance, il s'agit de la deuxième observation tunisienne publiée [1]. Les mécanismes expliquant l'hypertrophie d'une partie ou totalité d'un hémisphère cérébral dans l'HME sont encore insuffisamment connus, un excès de production neuronale et astrocytaire associé à un trouble de migration et de différenciation neuronale a été évoqué [2]. Il existe trois types d'HME : les HME isolées, les HME syndromiques et les HME globales. Les HME isolées surviennent de manière sporadique sans hypertrophie hémicorporelle ni atteinte systémique ou cutanée, comme le cas de notre patiente. Les HME syndromiques associent une hypertrophie hémicorporelle à d'autres anomalies entrant dans le cadre d'autres syndromes cliniques (Syndrome de Protée, neurofibromatoses, Sclérose tubéreuse de Bourneville, Syndrome de Klippel-Weber-Trenaunay...).

Les HME globales présentent une définition radiologique avec une augmentation de la taille de la moitié du tronc cérébral et du cervelet en association à l'hypertrophie d'une partie ou la totalité d'un hémisphère cérébral [2,3]. Les cas d'HME isolées étant sporadiques, l'étude génétique n'est pas aisée. Cependant, des progrès en génétiques ont été réalisés, une association entre l'HME isolée et des mutations des gènes AKT3, PIK3CA et mTOR a été démontrée [3,4]. Une mosaïque de mutations des trois gènes PI3K-AKT-mTOR a été retrouvée chez plusieurs patients atteints d'HME isolée. Cependant la corrélation génotype-phénotype est encore à déterminer au vu des différentes expressions cliniques observées chez ces patients [5]. L'étude génétique n'a pas pu être réalisée chez notre patiente. Sur le plan clinique, l'HME isolée se manifeste par un retard du développement psychomoteur et une épilepsie pharmacorésistante. Le retard du déve-

loppement psychomoteur, de degré variable selon les patients, est d'autant plus important que les convulsions apparaissent tôt dans l'enfance. Un retard mental global est observé dans la plupart des cas, il est souvent sévère. Les troubles du langage sont constants. Le vocabulaire reste pauvre, une faible ou absence d'amélioration du langage a été observée chez les rares patients suivis à l'âge adulte [2]. Notre patiente a développé très tôt un retard du langage, avec une absence d'amélioration au cours de l'évolution malgré les séances d'orthophonie. L'épilepsie est la manifestation la plus sévère et la plus fréquente, atteignant 93% des patients [2]. Elle peut apparaître en période néonatale, dès les premières heures de vies. Tous les types de convulsions ont été rapportés : des convulsions partielles ou généralisées, des crises myocloniques ou des spasmes. Ces convulsions ont pour point commun d'être pharmacorésistantes, avec parfois passage à l'état de mal épileptique de mauvais pronostic [2]. L'association de plusieurs anti-épileptiques est souvent nécessaire pour contrôler, ne serait-ce que partiellement, les crises convulsives et diminuer leur fréquence. Il a été noté que le contrôle de l'épilepsie est meilleur lorsque les convulsions débutent tardivement après l'âge de 7 ans [6]. Notre patient NY, a été partiellement contrôlée pendant 4 ans par une monothérapie, puis une augmentation importante de la fréquence des crises convulsives a imposé la prescription d'une trithérapie afin de mieux contrôler son épilepsie, sans pour autant obtenir un arrêt total des récurrences convulsives. L'EEG montre des anomalies paroxystiques asymétriques, sans corrélation clinico-électrique évidente. Le tracé de l'EEG peut évoluer au cours du temps, avec une extension des pointes et polypointes limitée à une région pendant l'enfance à tout l'hémisphère atteint, voir même à l'hémisphère controlatéral, comme l'a montré l'observation clinique de l'équipe de Ikeda K. et Mirsattari S. [6]. Ceci peut expliquer l'aggravation de l'épilepsie au cours de l'évolution ainsi que le changement du type de convulsion chez un même patient. L'imagerie cérébrale permet de poser le diagnostic positif de l'HME. L'échographie transfontanelle (ETF), examen simple, non invasif et peu coûteux, peut permettre de poser le diagnostic à un âge précoce. En effet, l'ETF peut mettre en évidence une augmentation de taille d'un seul hémisphère cérébral associée à une dilatation du ventricule homolatéral caractéristique de l'HME. L'ETF permet également de retrouver les anomalies associées à l'HME, telles que les anomalies de gyration, l'hétérotopie de la substance grise et les calcifications [7]. Cependant, l'examen de référence pour le diagnostic positif de l'HME demeure l'IRM cérébrale. Elle apporte une analyse fine et précise des anomalies observées. L'IRM montre un élargissement d'au moins un lobe, d'importance et de sévérité variable, avec une atteinte de l'hémisphère entier observée dans 50% des cas. Les lobes les plus fréquemment atteints sont les régions frontales ou

temporo-pariétales [1]. Des anomalies de la substance blanche de l'hémisphère atteint sont souvent observées, avec un volume typiquement augmenté et présence de degrés variables de gliose. Le cortex est épaissi, dysplasique, prenant l'aspect de lissencéphalie, d'une pachygyrie, d'une polymicrogyrie ou d'une schizencéphalie, avec une mauvaise différenciation substance grise - substance blanche. Le système ventriculaire est élargi. Les hétérotopies de la substance grise sont fréquentes. Les anomalies du corps calleux sont également fréquentes : souvent asymétrique, plus large et plus myélinisé du côté atteint, parfois hypoplasique voire absent [1, 2, 5]. L'équipe de Shiroishi et al, a également montré une perte de volume de l'hémisphère controlatéral associée à des anomalies de la substance blanche, mais la nature congénitale ou acquise de ces lésions n'a pas pu être déterminée [8]. Le traitement de l'HME isolée a pour objectif principal de contrôler l'épilepsie. Le traitement médical est indiqué de première intention, mais rapidement une pharmacorésistance s'installe. L'hémisphérectomie représente le traitement de choix. Le principe de l'hémisphérectomie est d'isoler et éradiquer la zone épileptogène [6]. L'hémisphérectomie permet un meilleur contrôle de l'épilepsie dans tous les cas, et un traitement définitif de l'épilepsie avec sédation complète des convulsions dans 38 à 67% des cas. Ce traitement permet également une amélioration des capacités intellectuelles et du déficit moteur. Cependant, un début précoce des convulsions et une longue durée d'évolution de l'épilepsie avant l'hémisphérectomie sont prédictifs de mauvais résultats postchirurgicaux [6, 9]. Il est à noter que l'hémisphérectomie n'est pas dénuée de risques, sa complication la plus fréquente étant l'hydrocéphalie, elle peut également se compliquer d'infections, d'anémie ou d'une aggravation transitoire des déficits moteurs acquis [6,9]. L'observation pakistanaise rapportée par Chand P. et al., a illustré le cas d'un nourrisson de 18 mois, atteinte d'HME isolée, présentant une épilepsie pharmacorésistante avec des convulsions débutée dès J10 de vie. Transférée au CHRU de Lille (France), elle a eu une hémisphérectomie droite à l'âge de 14 mois avec des suites simples. Les convulsions ont complètement cédés pendant plusieurs mois, puis son épilepsie a pu être contrôlée avec de faibles doses de levetiracetam [10]. Notre patiente n'a pas été opérée, en raison du contrôle partiel de l'épilepsie par un nombre tolérable d'anticonvulsivants. D'autres alternatives thérapeutiques sont en cours d'exploration, basées sur les découvertes des études génétiques. Un inhibiteur de mTOR (mTOR inhibitor Rapamycin) a été administré à un jeune nourrisson âgé de trois mois, présentant une HME sévère avec une épilepsie résistante à l'association de neuf anticonvulsivants (60 à 70 crises convulsives par jour) et en attente d'une hémisphérectomie. Ce traitement a permis une baisse de plus de 50% du nombre de convulsions au bout d'une semaine et une amélioration du

développement neurologique au bout de deux semaines [11]. Ces résultats prometteurs nécessitent d'être confirmés par de plus larges études.

CONCLUSION

L'HME est une pathologie rare mais sévère de par l'épilepsie pharmacorésistante et le retentissement sur le développement psychomoteur qu'elle induit. L'IRM cérébrale est la clé du diagnostic.

Le traitement anticonvulsivant peut contrôler partiellement l'épilepsie, mais en cas de pharmacorésistance, il est important d'indiquer à temps l'hémisphérectomie, seul traitement, actuellement disponible, permettant un contrôle de l'épilepsie et une amélioration du développement psychomoteur de l'enfant.

RÉFÉRENCES

- [1] Jerbi Omezzine S., Zantour B., Chouchène N., Sfar MT., Hamza HA. Hémimégalencéphalie : apport de l'imagerie par résonnance magnétique. *Arch Pediatr.* 2013; 20:418-20.
- [2] Bulteau C, Olivier MV, Fohlen M. Hémimégalencéphalie : aspects génétiques, cliniques et histologiques. *Epilepsies.* 2008; 20:274-80.
- [3] Baek ST, Gibbs EM, Gleeson JG, Matheron G W. Hemimegalencephaly, a paradigm for somatic postzygotic neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Neurol.* 2013; 26:122-7.
- [4] Garcia C., Carvalho S., Yang X., Ball L., George R., James K. mTOR pathway somatic variants and the molecular pathogenesis of hemimegalencephaly. *Epilepsia Open.* 2020; 5:97-106.
- [5] Mirzaa GM., Poduri A. Megalencephaly and Hemimegalencephaly: Breakthroughs in Molecular Etiology. *Am J Med Genet.* 2014; 166C:156-72.
- [6] Ikeda K., Mirsattari S. Evolution of epilepsy in hemimegalencephaly from infancy to adulthood. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2017; 7:45-8.
- [7] Reis J., Gill G., Voci S., Almast J. Hemimegalencephaly. *Ultrasound Q.* 2011; 27(2):135-7.
- [8] Shiroishi MS., Jackson HA., Nelson MD., Jr. Bluml S., Panigrahy A. Contralateral hemimicrencephaly in neonatal hemimegalencephaly. *Pediatr Radiol.* 2010; 40:1826-30.
- [9] Honda R., Kaido T., Sugai K., Takahashi A., Kaneko Y., Nakagawa E. et al. Long-term developmental outcome after early hemispherotomy for hemimegalencephaly in infants with epileptic encephalopathy. *Epilepsy Behav.* 2013; 29:30-5.
- [10] Chand P., Manglani P., Abbas Q. Hemimegalencephaly: Seizure Outcome in an Infant after Hemispherectomy. *J Pediatr Neurosci.* 2018; 13(1):106-8.
- [11] Xu Q., Uliel-Sibony S., Dunham C., Sarnat H., Flores-Sarnat L., Brunga L. et al. mTOR Inhibitors as a New Therapeutic Strategy in Treatment Resistant Epilepsy in Hemimegalencephaly: A Case Report. *J Child Neurol* 2019; 34(3):132-8.

Régression psychomotrice : « L'œil et les oreilles sont les fenêtres du cerveau »

Psychomotor regression : « The eye and the ears are the windows of the brain »

**Ben Abdelaziz. R^(1,4) , Skouri. S⁽²⁾ , Ben Chehida. A^(1,4) , Boudabous. H^(1,4) ,
Ouertani. I^(2,4) , Marrakchi. S⁽³⁾ , Abdelmoula. MS^(1,4) , Mrad. R^(2,4) ,
Ben Turkia. H^(1,4) , Azzouz. H^(1,4) , Tebib. N^(1,4)**

⁽¹⁾ Service de pédiatrie et de maladies métaboliques et héréditaires, CHU la Rabta, Jabbari, 1007
Tunis, Tunisie

⁽²⁾ Service de génétique médicale, CHU Charles Nicole, Boulevard du 9 Avril 1938 1006 Tunis, Tunisie

⁽³⁾ Ophtalmologue de libre pratique, Tunis, Tunisie

⁽⁴⁾ Université Tunis Elmanar, Faculté de Médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie

RÉSUMÉ

Introduction

La maladie de Tay Sachs est une maladie neurodégénérative, due à l'accumulation du ganglioside GM2 par déficit en hexosaminidase de type A. Elle se transmet sur le mode autosomique récessif. Cette maladie se traduit par une encéphalopathie progressive avec amaurose. La forme infantile évolue le plus souvent vers la mort avant 2 ans.

But

Attirer l'attention sur l'intérêt de l'atteinte ophtalmologique et les clonies audiogènes dans l'orientation étiologique d'une régression neurologique.

Observation

Nous rapportons le cas d'un nourrisson âgé de 18 mois, issu d'un mariage non consanguin, sans antécédents notables, qui s'est présenté à l'âge de 15 mois pour une encéphalopathie progressive. Son développement psychomoteur était normal jusqu'à l'âge de 12 mois, puis il a perdu progressivement toutes les acquisitions. Cette symptomatologie était associée à des convulsions hypertoniques, un syndrome quadri-pyramidal, une hypotonie, une pointe de rate, une peau infiltrée et une macroglossie. Les clonies audiogènes et la tâche rouge-cerise objectivée au fond d'œil nous ont orienté vers le diagnostic de maladie de Tay-Sachs. La confirmation a été faite par le dosage sérique de l'hexosaminidase A qui était effondré.

L'enfant est décédé à l'âge de 4 ans par une pneumopathie d'inhalation hypoxémiant compliquant un polyhandicap sévère. Le diagnostic prénatal a été fait à l'occasion des 2 grossesses ultérieures, en se basant sur le dosage de l'activité enzymatique sur amniocytes en culture. Il a permis au couple d'avoir un enfant sain.

Conclusion

La maladie de Tay-Sachs est une affection rare dont le pronostic est sombre. Le diagnostic peut être orienté par les clonies audiogènes et la tâche rouge cerise au fond d'œil. Le conseil génétique est indiqué en l'absence de traitement curatif, à ce jour.

Mots clés : Tays-Sachs, gangliosidose, régression psychomotrice, clonies audiogènes, tâche rouge cerise.

Auteur correspondant :

Dr. BEN ABDELAZIZ rim

Service de pédiatrie et de maladies métaboliques et héréditaires, CHU la Rabta, Jabbari, 1007 Tunis, Tunisie
Université Tunis Elmanar. Faculté de Médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie

E-mail : rimagenabdelaziz@yahoo.fr

ABSTRACT

Aim

To draw attention to the importance of the ophthalmologic involvement and the increased noise sensitivity in the diagnosis of developmental regression.

Observation

An 18-month-old infant born to consanguineous parents presented a progressive developmental regression. He had no significant familiar or personal medical history. He achieved a normal neurological development until one year of age, then progressively lost the attained milestones. These symptoms were associated with hypertonic seizures, pyramidal syndrome, truncal hypotonia, palpable spleen and macroglossia. The increased startle response to sharp sounds and the red cherry spot in the funduscopic examination of the retina oriented the diagnosis to the Tay Sachs disease. The diagnosis was confirmed by a near complete deficiency of hexosaminidase A activity. The infant deceased at the age of 4 years, from a respiratory failure associated with aspiratory pneumonia, enhanced by patient's multi-disability. Prenatal diagnosis was performed in two later pregnancies, based on enzymatic analysis on amniocytes, which owed the parents to have a healthy child.

Conclusion

Tay Sachs disease is a rare disorder with poor prognosis. Diagnosis can be oriented by excessive startle response and retinal red cherry spot. Genetic counseling is indicated, in the absence of curative treatment, until now.

Key words : Tays-Sachs, gangliosidoses, developmental regression, startle response, red cherry spot.

INTRODUCTION

La maladie de Tay Sachs (ou gangliosidose à GM2 variante B) est une maladie lysosomale, neurodégénérative. Trois formes sont possibles selon l'âge de début de la symptomatologie. La forme infantile, la forme juvénile et la forme chronique ou forme adulte (1).

La forme infantile débute vers l'âge de 3 à 4 mois. Elle est caractérisée par l'apparition de clonies audiogènes, d'une amaurose et d'une régression psychomotrice (2,3). Nous rapportons le cas d'un patient qui nous a été adressé à l'âge de 18 mois pour encéphalopathie progressive. La réaction du patient au bruit et la lésion retrouvée dans le fond d'œil ont permis d'orienter le diagnostic.

OBSERVATION

MA était un nourrisson issu d'un mariage non consanguin, sans antécédents familiaux notables. La grossesse était marquée par une notion de diminution des mouvements actifs fœtaux. L'accouchement a été fait par césarienne pour dépassement de terme et macrosomie. L'adaptation à la vie extra-utérine était bonne. Le développement psychomoteur était normal jusqu'à l'âge de 11 mois (sourire-réponse à 45 jours, tenue de la tête à 3 mois, gazouillis à 5 mois,

position assise sans appui à 9 mois, debout avec aide à 11 mois). L'évolution était marquée par une régression psychomotrice progressive (perte de la position assise, du sourire réponse et du contact visuel avec diminution de l'éveil) accompagnée de clonies audiogènes. A 18 mois, le nourrisson a présenté des convulsions hypertoniques. L'examen a retrouvé un nourrisson eutrophique avec un périmètre crânien normal.

Il avait des traits légèrement grossiers, une macroglossie et une pointe de rate. Sur le plan neurologique, le nourrisson avait un syndrome quadri-pyramidal, il ne pouvait pas se tenir assis, il n'avait aucun contact (pas de langage, pas de poursuite oculaire). L'angio-IRM cérébrale était normale. Des stigmates de souffrance cérébrale diffuse ont été retrouvés à l'EEG. Les radiographies du squelette et l'échographie cardiaque étaient normales. Le bilan thyroïdien était normal.

Le bilan métabolique, comprenant des chromatographies des acides organiques et des acides aminés et une électrophorèse de la transferrine était négatif. L'examen du fond d'œil a mis en évidence une tâche rouge cerise. Ainsi la maladie de Tay Sachs a été évoquée devant une encéphalopathie convulsivante progressive avec syndrome quadri-pyramidal, des clonies audiogènes et la tâche rouge cerise au fond d'œil.

Le diagnostic a été confirmé par le dosage enzymatique ayant montré un déficit en hexosaminidase A. L'évolution a été marquée par la survenue de bronchopneumopathies sifflantes et dyspnéisantes récidivantes. L'enfant est décédé à l'âge de 4 ans dans un tableau de pneumopathie d'inhalation hypoxémiant compliquant un polyhandicap sévère.

Le diagnostic prénatal a été fait à l'occasion de 2 grossesses ultérieures, en se basant sur le dosage de l'activité enzymatique sur amniocytes en culture. Un fœtus était atteint et la grossesse a été interrompue ; le 2ème était sain et est né sans complication.

DISCUSSION

La maladie de Tay Sachs est due à un déficit en hexosaminidase de type A (HEX A). Les gangliosides GM2, n'étant plus dégradés, s'accumulent progressivement dans les lysosomes des neurones (3).

Il s'agit d'une maladie transmise selon le mode autosomique récessif. Elle résulte d'une mutation du gène HEX A, localisé sur le chromosome 15 (15q23) et codant pour la sous unité α de l'enzyme (2,3).

Sa prévalence est de 1 sur 360 000 naissances vivantes. Elle est plus fréquente dans certaines populations, essentiellement la population juive ashkénaze (où la fréquence des individus hétérozygotes pour la mutation est de 1/30) (2,4).

Les premiers signes de la forme infantile de la maladie de Tay Sachs apparaissent entre 3 et 6 mois.

L'âge moyen lors du diagnostic est de 15 mois (4).

L'atteinte est essentiellement neurologique et ophthalmologique, et il n'y a généralement pas d'organomégalie (2).

Sur le plan neurologique, le signe le plus précocement décrit est des clonies audiogènes qui peuvent être notées quelques semaines après la naissance (2).

Vers 6 mois, le nourrisson développe une hypotonie rapidement progressive (2,5). Entre 6 et 12 mois, il y a régression des acquisitions psychomotrices. Les convulsions débutent en moyenne à l'âge de 15 mois (4). L'examen physique retrouve un syndrome pyramidal et une macrocéphalie (2,6). L'évolution est marquée par l'installation d'un état végétatif vers l'âge de 2 ans (6).

Sur le plan ophtalmologique, un examen au fond d'œil à partir de 6 mois permet de mettre en évidence une tache rouge cerise entourée par un halo blanchâtre. Ce halo correspond à l'accumulation de gangliosides GM2 dans les cellules ganglionnaires de la région périfovéolaire (7). Ainsi la fovéa ne contenant pas de cellules ganglionnaires apparaît plus rouge. Cet aspect devient moins marqué au fur et à mesure que les cellules ganglionnaires sont détruites.

Cette gliose est responsable de la baisse de l'acuité visuelle (7). Une atrophie optique est observée à 1 an et la cécité survient vers l'âge de 18 mois (2).

Le diagnostic positif est établi grâce au dosage de l'hexosaminidase, sur fibroblastes, leucocytes ou dans le sérum. Et si le résultat n'est pas concluant, il est recommandé d'avoir recours au séquençage du gène HEX A (6).

La survie est en moyenne de 3 ans et demi.

La mort survient le plus souvent dans un tableau de détresse respiratoire (67% des cas) essentiellement suite à une pneumopathie d'inhalation.

Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif.

Les thérapies de remplacement enzymatique n'ont pas prouvé leur efficacité. Des essais thérapeutiques sont en cours. Ils concernent essentiellement le recours à des inhibiteurs de la synthèse des glycosphingolipides (8) et la thérapie génique (9).

La mise en place d'une thérapie de type Syner-G (combinant le Miglustat un inhibiteur de synthèse des glycosphingolipides et un régime cétogène) pourrait améliorer la survie de ces malades (5).

Le conseil génétique et le diagnostic prénatal pour les couples porteurs de la mutation sont recommandés, vu la gravité de la maladie (10).

CONCLUSION

La maladie de Tay Sachs est une maladie responsable d'une encéphalopathie progressive d'installation rapide. Les signes de surcharge y sont discrets rendant le diagnostic difficile au début.

La présence de clonies audiogènes facilement identifiables à l'examen clinique sont un autre signe simple d'orientation vers ce diagnostic.

De même, la réalisation systématique du bilan neuropsychosensoriel complet devant toute encéphalopathie progressive et en particulier l'examen du fond d'œil permet d'orienter le diagnostic en montrant la tache rouge très caractéristique de cette maladie.

Conflits d'intérêt : aucun.

RÉFÉRENCES

- [1] Maegawa GHB, Stockley T, Tropak M, Banwell B, Blaser S, Kok F et al. The natural history of juvenile or subacute GM2 gangliosidosis: 21 New cases and literature review of 134 previously reported. *Pediatrics*. 2006 ;118(5) : e1550-e1562.
- [2] Vanier MT, Caillaud C. Disorders of sphingolipid metabolism and neuronal ceroid-lipofuscinoses. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter J, dir. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*. Heidelberg: Springer; 2012. p.556-577.
- [3] Repka XM. Degenerative and metabolic diseases in infants and children. In: Miller NR, Walsh FB, Hoyt WF, dir. *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 2469-2512.
- [4] Smith NJ, Winstone AM, Stellitano L, Cox TM, Verity CM. GM2 gangliosidosis in a study of UK children with progressive neurodegeneration: 73 cases reviewed. *Dev Med Child Neurol*. 2012; 54 (2):176-182.
- [5] Jarnes UJR, Kim S, King K, Ziegler R, Schema L, Redtree ES et al. Infantile gangliosidosis: mapping a timeline of clinical changes. *Mol Genet Metab*. 2017;121(2):170-179.
- [6] Paterson MC. Gangliosidoses. In: Dulac O, Lasseigne M, Sarnat HB, dir. *Pediatric Neurology*. Calgary: Elsevier; 2013. p. 1707-1708.
- [7] Chen H, Chan AY, Stone DU. Beyond the red cherry spot: Ocular manifestations of sphingolipid-mediated neurodegenerative and inflammatory disorders. *Surv Ophthalmol* [En ligne]. 2014, Janvier [02/10/2017]; 59 (1): [22] ; Disponible à l'URL : .
- [8] Matalonga L, Gort L, Ribes A. Small molecules as therapeutic agents for inborn errors of metabolism. *Journal of inherited metabolic disease*. [En ligne]. 2017, Mars [02/10/2017]; volume (40) : [17]. Disponible à l'URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3864975>.
- [9] Christensen CL and Choy FYM. A Prospective Treatment Option for Lysosomal Storage Diseases: CRISPR/Cas9 Gene Editing Technology for Mutation Correction in Induced Pluripotent Stem Cells. *Disease*. [en ligne]. 2017, février [02/10/2017]; volume (5) : [15]. Disponible à l'URL: <http://www.mdpi.com/2079-9721/5/1/6>.
- [10] Lew RM, Burnett L, Proos AL. Ashkenazy Jewish population screening for Tay-Sachs disease: The international and Australian experience. *J Paediatr Child Health* [en ligne]. 2014, Juin [02/10/2017]; volume (51):[9]. Disponible à l'URL : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpc.12632/full>.

Dermatomyosite chez le nourrisson : à propos d'un cas

Hammi. Y ^(1,2), Benchikh. K ^(1,2), Ferjeni. M ^(1,2), Sayari. T ⁽²¹⁾, Jellouli. M ^(1,2),
Gargah. T ^(1,2)

⁽¹⁾ Service pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis. Tunisie

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

RÉSUMÉ

La dermatomyosite juvénile est une maladie systémique rare qui affecte la peau et les muscles. L'atteinte cutanée est souvent révélatrice. Elle se révèle aux alentours de l'âge de 7 ans. Elle peut se compliquer d'une insuffisance respiratoire aiguë, de troubles de la déglutition et l'installation de calcinoses à long terme. Le pronostic de la maladie dépend de la précocité de l'instauration du traitement. Nous rapportons le cas d'une fille de 2 ans sans antécédents qui a été hospitalisée pour prise en charge d'une éruption érythémateuse au niveau du visage. Le diagnostic de dermatomyosite a été posé devant l'érythème lilacé du visage, le déficit des muscles proximaux, l'élévation du taux des enzymes musculaires, l'atteinte myogène diffuse à l'EMG, la polymyosite à l'IRM et l'aspect de myopathie mitochondriale à la biopsie musculaire.

Elle a reçu six boli de méthylprednisolone relayée par une corticothérapie par voie orale associés au Méthotrexate. Après un recul d'un an, l'évolution était favorable avec récupération d'une force musculaire normale et disparition de l'atteinte cutanée. Enfin, la dermatomyosite juvénile est une pathologie rare et en particulier chez le nourrisson d'où la difficulté du diagnostic positif. Une prise en charge précoce permet de changer le pronostic de cette maladie.

ABSTRACT

Juvenile dermatomyositis is a rare systemic disease that affects the skin and muscles. The skin involvement is often revealing. It turns out around the age of 7. It can be complicated by acute respiratory failure, swallowing disorders and long-term calcinosis. The prognosis for the disease depends on how early treatment is started. We report the case of a 2-year-old girl with no history who was hospitalized for management of an erythematous rash on the face. The diagnosis of dermatomyositis was posed in front of the lilac erythema of the face, the deficit of the proximal muscles, the elevation of the rate of the muscular enzymes, the diffuse myogenic attack in the EMG, the polymyositis in the MRI and the aspect from mitochondrial myopathy to muscle biopsy. She received six boli of methylprednisolone followed by oral corticosteroid therapy associated with methotrexate. After a one-year follow-up, the evolution was favorable with recovery of normal muscle strength and disappearance of the skin involvement. Finally, juvenile dermatomyositis is a rare pathology and in particular in infants, hence the difficulty of the positive diagnosis. Early management can change the prognosis of this disease.

Mots clés : dermatomyosite, peau, muscles, corticoïdes, méthotrexate

Keywords : dermatomyositis, skin, muscles, corticosteroids, methotrexate

Abréviations : DMJ : dermatomyosite juvénile – IRM : imagerie par résonance magnétique – EMG : électromyogramme

INTRODUCTION :

La dermatomyosite juvénile est une maladie rare, qui compte la myopathie inflammatoire la plus fréquente chez l'enfant. L'âge moyen du début de la maladie est 7 ans environ, rarement avant 4 ans [1].

L'atteinte de la peau et des muscles proximaux est typique. Par ailleurs, l'atteinte du muscle cardiaque, diaphragme, œsophage et de la musculature vasculaire systémique et l'installation de calcinoses articulaires ont été rapportées et peuvent mettre en jeu le pronostic vital [2]. Les corticoïdes par voie systémique et les immunosuppresseurs ont changé le pronostic de la maladie.

OBSERVATION :

Il s'agit d'une fille âgée de deux ans, issue d'un mariage non consanguin, sans antécédents personnels ni familiaux avec un bon développement psychomoteur. Elle consulte pour érythème prurigineux du visage s'aggravant progressivement associé à des chutes de plus en plus fréquentes. A l'examen, elle avait un érythème liliacée des paupières, un érythème héliotrope des pommettes avec desquamation (Fig1). Par ailleurs, elle n'avait pas de papules de Gotträn, pas de téléangiectasies périunguëales, pas de calcinose cutanée ni phénomène de Raynaud. Elle avait également une faiblesse musculaire avec atteinte proximale : signe du tabouret, signe de Gowers sans douleurs à la pression, ni amyotrophie avec examen articulaire normal.



Figures 1 : photographie de la patiente avant le début du traitement

A la biologie, elle avait un syndrome inflammatoire biologique, une élévation des enzymes musculaires (CPK=2233, LDH=658). Le bilan immunologique est revenu négatif notamment les anticorps spécifiques des myosites. Un électromyogramme a été réalisé montrant une atteinte myogène diffuse. L'IRM musculaire a conclu à une polymyosite diffuse avec atteinte des corps charnus musculaires associée à une fasciite et une légère infiltration de la graisse sous cutanée (Fig2).

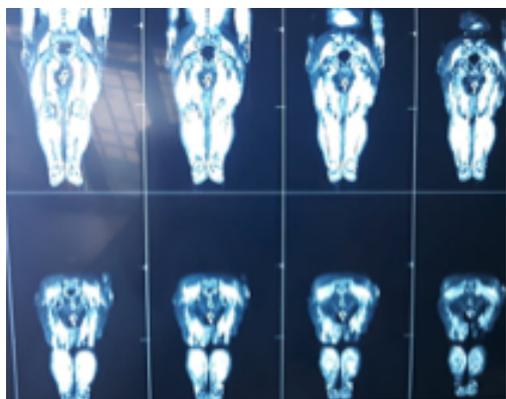


Figure 2 : Polymyosite diffuse avec atteinte des corps charnus à l'IRM musculaire.

La biopsie musculaire a montré un aspect de myopathie mitochondriale avec inégalité de la taille des

fibres musculaires, des foyers de nécrose et régénération, présence de vacuoles au niveau de plusieurs fibres sans surcharge mitochondriale ni lipidique.

L'échographie cardiaque est revenue sans anomalies.

Le diagnostic positif de dermatomyosite a été alors retenu devant la présence de plusieurs critères majeurs : les lésions cutanées spécifiques, l'atteinte des muscles proximaux, l'élévation des enzymes musculaires, l'atteinte myogène à l'EMG, la polymyosite à l'IRM musculaire, et le résultat de la biopsie musculaire.

La malade a reçu initialement 3 boli de méthylprednisolone à la dose de 30 mg/kg/j 3 jours de suite avec relai oral par 2mg/kg/jour de prednisolone. Devant l'aggravation du déficit musculaire proximal et l'apparition de dysphagie, nous lui avons administré une deuxième série de boli de méthylprednisolone.

Devant la gravité du tableau clinique nous avons associé le méthotrexate à la dose de 15mg/m² sc en une injection sous cutanée hebdomadaire après la réalisation du bilan pré thérapeutique (hémogramme, fonction hépatique, fonction rénale, radiographie du thorax, exploration fonctionnelle respiratoire).

Un traitement local par des émoullissants a été également prescrit. A un mois du début du traitement par méthotrexate, nous avons noté une nette amélioration des signes cutanés et amélioration de la marche avec disparition de la dysphagie. Après un recul d'une année, la patiente a reçu le méthotrexate pendant une année et nous avons diminué les doses de corticoïdes progressivement jusqu'à 0.5 mg/kg/j. Sur le plan clinique, la patiente a acquis une marche autonome stable, avec une force musculaire normale. Les lésions cutanées ont disparu. Elle n'a plus de dysphagie (Fig 3).



Figure 3 : photographie de la patiente après un an du début du traitement.

A la biologie, nous avons noté également une normalisation du taux des enzymes musculaires. Les bilans de retentissement de la corticothérapie au long cours et du méthotrexate sont revenus sans anomalies.

DISCUSSION :

La dermatomyosite juvénile est une affection rare, exceptionnelle avant l'âge de sept ans. L'atteinte cutanée permet un diagnostic précoce [1] : typiquement un

érythème héliotrope associé à un œdème des paupières de couleur rouge lilacée. L'apparition de nodules de Gottron est fréquente ainsi qu'une calcinose ou lipodystrophie, une atteinte unguéale, du cuir chevelu ou des muqueuses a été également rapportée [3].

À côté des signes cutanés, un déficit musculaire, habituellement progressif, symétrique et prédominant aux ceintures et aux muscles cervicaux est caractéristique, parfois remplacé par des myalgies, amyotrophie ou une simple limitation des activités. L'apparition d'arthralgies, arthrite, douleurs abdominales, dyspnée, dysphonie, dysphagie ou d'atteinte cardiaque est rarement inaugurale et témoigne de forme grave. L'élévation des enzymes musculaires est constante [4]. La recherche des anticorps spécifiques de myosite ou des anticorps associés aux myosites est contributive, leur absence n'élimine pas le diagnostic.

L'IRM peut être un examen utile pour confirmer l'existence d'une atteinte musculaire dans les formes atypiques. L'exploration neuromusculaire confirme l'atteinte myogène. La biopsie musculaire est l'examen clé montrant une inflammation musculaire, des sites de nécrose et de régénération, une fibrose et une atteinte vasculaire. La biopsie cutanée est de réalisation facile mais donnant des résultats proches de l'atteinte cutanée lors du lupus ou autre maladie systémique [2].

Dans une enquête internationale en rhumatologie pédiatrique publiée en 2006, les manifestations cliniques (faiblesse musculaire proximale et éruption cutanée caractéristique) et l'élévation des enzymes musculaires représentaient des critères majeurs dans le diagnostic de dermatomyosite juvénile. Tandis que l'IRM n'a été jugée nécessaire pour le diagnostic que dans 60% des cas pour détecter l'inflammation musculaire [5]. La biopsie musculaire et l'EMG n'ont été utilisées respectivement que par 61,3% et 55,5% [5]. Nous avons utilisé dans notre observation les recommandations de l'IMACS [6] pour poser le diagnostic positif.

Une fois le diagnostic de dermatomyosite est retenu, une prise en charge thérapeutique doit être débutée précocement car le pronostic en dépend. Le protocole utilisé dans notre cas était celui de la mise à jour publiée en 2017 par Papadopoulou.C et al et celui de la Filière des Maladies Auto Immunes et Auto-Inflammatoires Rares (FAI²R) et de la Filière Neuromusculaire (FILNEMUS) [2,7]. Ce protocole est basé sur La corticothérapie par voie générale comportant des bolus de méthylprednisolone suivis de prednisolone est le plus utilisé. Mais aucun consensus n'a été établi sur la durée totale du traitement. L'utilisation du méthotrexate doit être envisagée d'emblée dans les formes graves, ou en cas d'échec de la corticothérapie ou effets secondaires considérables. Les immunoglobulines intraveineuses peuvent être utilisées de 3^{ème} intention.

D'autres immunosuppresseurs ont été utilisés si échec du schéma habituel, avec peu de données disponibles [2,7,8]. La kinésithérapie est indispensable et doit être précoce, elle est aussi d'un grand apport après contrôle du processus inflammatoire [2,4]. L'activité de la maladie au cours de l'évolution peut être évaluée par plusieurs échelles (évaluation de l'atteinte musculaire, de

l'atteinte cutanée, de l'activité de la maladie) [2].

Le pronostic dépend de la précocité du diagnostic et le début du traitement, par ailleurs l'atteinte vasculaire multi systémique, cardiaque, digestive, diaphragmatique est corrélée à un mauvais pronostic ainsi que l'apparition de calcinose ou de lipodystrophie.

La tolérance du traitement est également un élément majeur du pronostic. Au contraire de l'adulte, l'apparition de néoplasies est exceptionnelle au cours de la dermatomyosite juvénile et leur recherche n'est pas systématique.

CONCLUSION :

La dermatomyosite juvénile est une affection chronique lourde, les signes cutanés et l'atteinte musculaire sont les manifestations les plus fréquentes.

Le diagnostic positif est difficile à poser en particulier chez le nourrisson. Le pronostic dépend de la précocité de la prise en charge thérapeutique. L'utilisation de la corticothérapie a nettement amélioré le pronostic, l'association à des immunosuppresseurs permet un meilleur contrôle de la maladie et une épargne cortisonique.

RÉFÉRENCES :

- [1] Rachadi H, Bouayad K, Chiheb S. Dermatomyosite juvénile de survenue précoce et de présentation inhabituelle. Arch Pédiatrie. 1 oct 2016;23(10):1071-5.
- [2] Brigitte Bader-Meunier et Olivier Benveniste. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Dermatomyosite de l'enfant et de l'adulte. 2016. 105 p. (Centre de Référence pour les Maladies Rhumatologiques et Inflammatoires Rares Pédiatriques, Centre de Référence des Pathologies Neuromusculaires).
- [3] T.Marcil et al. Juvenile dermatomyositis : 4 cases studies. Arch Pédiatrie. 2008;15:1443-1445.
- [4] Zouagui. Aet al. Actualités de la dermatomyosite juvénile. Revue du rhumatisme. 2011 ;78 : 214-219.
- [5] Brown.VE, Pilkington.CA, Feldman BM, Davidson JE. An international consensus survey of the diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis (JDM). Rheumatol (Oxford). 2006;45(8):990-3.
- [6] Disease Activity Core Set Measures [Internet]. Disponible sur: <https://www.niehs.nih.gov/research/resources/imacs/diseaseactivity/>.
- [7] Papadopoulou C, Wedderburn LR. Treatment of Juvenile Dermatomyositis: An Update. Pediatr Drugs. oct 2017;19(5):423-34.
- [8] Al-Mayouf SM, AlMutairi N, Muzaffer M, shehata R, Al-Wahadneh A, Abdwani R, et al. Phenotypic characteristics and outcome of juvenile dermatomyositis in Arab children. Rheumatol Int. 2017;37(9):1513-7.

Effect of vitamin D3 supplementation on vascular and metabolic health of vitamin D-deficient overweight and obese children: a randomized clinical trial

Kumaravel Rajakumar, Charity G Moore, Arshad T Khalid, Abbe N Vallejo, Mohamed A Virji, Michael F Holick, Susan L Greenspan, Silva Arslanian, Steven E Reis

The American Journal of Clinical Nutrition, Volume 111, Issue 4, April 2020, Pages 757-768

Jaballah. N, Kebaili. R, Bouguila. J, Boughamoura. L

Service de pédiatrie Farhat Hached Sousse
Université de Sousse, Faculté de Médecine Ibn Ejazzar Sousse

Les enfants obèses présentent un risque très élevé de déficit en vitamine D dont la carence est associée à une détérioration de leur santé cardio-métabolique avec une augmentation des marqueurs de l'athérosclérose, une dysfonction de l'endothélium artériel, une rigidité artérielle accrue qui sont des prédicteurs d'événements cardiovasculaires futurs.

Les auteurs de cet article ont supposé que la reconstitution du stock de vitamine D chez les enfants obèses pourrait améliorer leur santé cardio-métabolique globale grâce à des effets bénéfiques sur l'immunomodulation, la fonction vasculaire et l'homéostasie du glucose.

Les objectifs de cet article étaient de déterminer, en cas de carence en vitamine D chez les enfants en surpoids et obèses, si une supplémentation en vitamine D3 1000 ou 2000 UI/j est plus efficace que 600 UI/j pour améliorer la fonction endothéliale artérielle, la rigidité artérielle, la pression sanguine centrale et systémique, la sensibilité à l'insuline (1/ concentration d'insuline à jeun), la concentration de glucose à jeun et le profil lipidique, et d'étudier si la régulation négative des adipocytokines et des marqueurs de l'inflammation systémique sous-tend les effets de la vitamine D.

Il s'agissait d'un essai clinique contrôlé, randomisé et à double insu de 600UI contre 1000UI contre 2000UI de vitamine D3 orale par jour pendant 6 mois, mené chez 225 enfants de 10 à 18 ans en surpoids ou obèses souffrant de carence en vitamine D et résidant à Pittsburgh, en Pennsylvanie, entre août 2013 et août 2018. Les enfants ont été recrutés principalement dans le centre de soins primaires de l'hôpital pour enfants de Pittsburgh (CHP) du centre médical de l'université de Pittsburgh (UPMC).

Les paramètres étudiés étaient Le poids, la taille et le tour de taille qui ont été mesurés 3 fois chacun et en moyenne à chaque visite. Le type de peau réagissant au soleil et l'indice de mélanine du front, des aisselles et de la main ; le stade pubertaire ; l'apport alimentaire en calcium, vitamine D et macronutriments ; les caractéristiques de l'exposition au soleil ; et l'activité physique ont été enregistrés lors de l'inscription.

Au moment de l'inscription et à 6 mois, le pourcentage de graisse corporelle totale, la masse grasse totale, la masse maigre totale et le contenu minéral total des os ont été évalués par un scanner corporel DXA à l'aide d'un densitomètre Discovery (Hologic, Inc).

Les analyses biologiques comprenaient : les concentrations sériques de 25(OH)D, l'hormone parathyroïdienne (PTH), la glycémie et les lipides, l'adiponectine plasmatique, la leptine, l'insuline et le peptide C. Ainsi que le dosage des protéines de l'inflammation : TNF- α , la protéine créative de haute sensibilité (hsCRP) et l'IL-6.

Les données de laboratoire, la pression artérielle, la fonction endothéliale (mesure du diamètre de l'artère brachiale) et la rigidité artérielle ont été mesurées à l'inscription, à 3 et à 6 mois de supplémentation.

La supplémentation en vitamine D chez les différents groupes a entraîné une augmentation significative de la dose-réponse dans les concentrations sériques moyennes de 25(OH)D à 3 et 6 mois. Cette supplémentation a été bien tolérée et n'a pas entraînée d'hypercalcémie. Les concentrations moyennes de 25(OH)D ont augmenté à >20 ng/mL dans chacun des 3 groupes ; la concentration moyenne a atteint >30 ng/mL seulement dans le groupe 2000UI.

Les modifications à 3 et 6 mois de la fonction endothéliale, de la rigidité artérielle, de la pression artérielle systolique, des lipides et des marqueurs inflammatoires n'ont pas différencié entre les enfants recevant 1000 ou

2000 UI de vitamine D et les enfants recevant 600 UI. Certains résultats secondaires différaient entre les groupes. Par rapport au groupe ayant reçu 600 UI, la pression artérielle systolique centrale, diastolique centrale et diastolique systémique était plus faible à 6 mois dans le groupe ayant reçu 1000 UI [respectivement -2,66 (IC 95% : -5,27, -0,046), -3,57 (-5,97, -1,17) et -3,28 (-5,55, -1,00) mmHg].

La sensibilité à l'insuline a augmenté à 3 et 6 mois et la concentration de glucose à jeun a diminué à 6 mois (-2,67 ; IC à 95% : -4,88, -0,46 mg/dL) dans le groupe recevant une supplémentation en vitamine D de 2000UI.

Les résultats de cette étude suggèrent que la correction des carences en vitamine D chez les enfants en surpoids et obèses par une supplémentation en vitamine D3 (1000 UI ou 2000 UI/j contre 600 UI/j) n'affectait pas les mesures de la fonction endothéliale artérielle ou de la rigidité, les indices du profil lipidique ou l'inflammation systémique. Toutefois, elle a entraîné une réduction de la tension artérielle et des concentrations de glucose à jeun et a permis d'améliorer l'insulinosensibilité.

Les études faisant état de l'effet d'une supplémentation en vitamine D sur la fonction endothéliale et la rigidité artérielle chez les enfants sont limitées.

Les auteurs de cet article ont expliqué que l'incapacité à trouver un effet peut indiquer une absence réelle d'effet, ou l'incapacité à atteindre une concentration seuil de 25(OH)D nécessaire pour affecter ces indices, ou des variations parmi les participants au métabolisme de la vitamine D ou la génétique affectant la pharmacocinétique ou la fonction de la vitamine D.

Ces mêmes résultats étaient conformes à ceux d'un essai ouvert réalisé par Javed et al. Dong et al. qui ont mené un essai clinique randomisé de 16 semaines portant sur 400 UI de vitamine D3 contre 2000 UI chez 49 jeunes noirs âgés de 14 à 18 ans souffrant de carence en vitamine D (percentile IMC : $64,7 \pm 32,1$).

Les auteurs de cet article ont insisté sur le fait que les études menées sur les effets de la vitamine D sur la tension artérielle chez les enfants sont également limitées, et que chez les adultes, elles ont donné des résultats incohérents, probablement en raison de différences dans la conception des essais.

Dans cet article, les réductions de la PTH, les améliorations de la sensibilité à l'insuline et une possible régulation à la baisse du système rénine-angiotensine aldostérone pourraient expliquer la baisse de la tension artérielle à 3 et 6 mois.

En conclusion, la supplémentation en vitamine D3 (1000 ou 2000 IU/d contre 600 IU/d) chez les enfants en surpoids et obèses déficients en vitamine D a induit une augmentation des concentrations en 25(OH)D et a entraîné une baisse de la tension artérielle et de la concentration de glucose à jeun ainsi qu'une amélioration de l'insulinosensibilité. La supplémentation en vitamine D n'a pas affecté la fonction endothéliale artérielle ni la rigidité. Dans l'étude

VITAL (Vitamin D and omega-3 trial), la supplémentation en 2000 UI de vitamine D3/d pendant 5 ans chez des adultes âgés de ≥ 50 ans n'a pas eu d'impact sur les événements cardiovasculaires par rapport au placebo. Malgré les résultats de l'essai VITAL, les auteurs de cet article suggèrent que l'optimisation du statut de la vitamine D, par ses effets bénéfiques sur la tension artérielle et l'homéostasie du glucose, pourrait avoir un rôle préventif primaire dans l'amélioration de la santé cardiovasculaire à long terme des enfants en surpoids et obèses.

Somnolence chez un nourrisson : Et si ce n'était pas une encéphalite ?

Bel Hadj. I ^(1, 2), Zarrad. M ^(1, 2), Trabelsi. I ^(1, 2), Sghairoun. N ^(1, 3), Douira. W ^(1, 4),
Khalsi. F ^(1, 2), Boussetta. Kh ^(1, 2)

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

⁽²⁾ Service de Médecine Infantile B – Hôpital d'Enfants Béchir Hamza – Tunis

⁽³⁾ Service de Chirurgie Pédiatrique A – Hôpital d'Enfants Béchir Hamza – Tunis

⁽⁴⁾ Service de Radiologie – Hôpital d'Enfants Béchir Hamza – Tunis

OBSERVATION CLINIQUE :

A. est un nourrisson âgé de 7 mois, hospitalisé dans un tableau d'altération brutale de l'état de conscience dans un contexte d'apyrexie. Issu d'un mariage consanguin de 1er degré, le nourrisson avait un bon développement psychomoteur et ne présentait aucun antécédent familial ou personnel pathologique. L'histoire de la maladie remontait au jour de l'hospitalisation, le nourrisson a présenté une altération brutale de son état neurologique faite de somnolence, hypo réactivité et hypotonie, associée à des vomissements alimentaires. Les parents ont également décrit des mouvements anormaux à type d'extension des quatre membres sans rupture de contact ni révulsion des globes oculaires. Le nourrisson ne présentait pas de fièvre ni refus de la tétée. L'interrogatoire n'a pas retrouvé une prise récente d'un médicament ou d'un aliment suspect, ni un contexte suggérant une intoxication au CO, ni une notion de traumatisme crânien récent.

L'examen clinique initial a trouvé un nourrisson apyrétique; eutrophique, somnolent, avec un score de Glasgow pédiatrique à 11, le nourrisson réagissait parfois au simple toucher et d'autres fois uniquement à la stimulation douloureuse, avec une ouverture spontanée des yeux. Le nourrisson présentait une hypotonie axiale, des réflexes ostéotendineux présents et symétriques et un réflexe cutanéoplantaire indifférent des deux côtés. L'état hémodynamique et respiratoire était stable. L'abdomen était souple dépressible sans hépatomégalie ni splénomégalie.

Une encéphalite herpétique a été initialement suspectée et le nourrisson a été traité par aciclovir en intraveineux à la dose de 1500mg/m²sc/j. Une imagerie par résonance magnétique cérébrale ainsi qu'une ponction lombaire avec recherche de l'Herpes simplex virus dans le liquide céphalo-rachidien par technique PCR ont été programmés.

Une échographie transfontanellaire pratiquée en urgence était sans anomalies.

L'évolution a été marquée par l'apparition à H6 d'hospitalisation de rectorragies de moyenne abondance suivies d'hématémèse de faible abondance, avec à l'examen, un abdomen souple dépressible sans masse palpable. Le bilan d'hémostase était normal (Taux de plaquettes à 270 000/mm³, TP à 91%). Devant les rectorragies de moyenne à grande abondance, une échographie abdominale et un abdomen sans préparation (figure1) ont été réalisés en urgence.



Figure 1 : Abdomen sans préparation.

QUEL EST VOTRE DIAGNOSTIC ?

Hypothèses diagnostiques :

1. Volvulus du grêle
2. Invagination intestinale aigue
3. Duplication digestive
4. Diverticule de Meckel

Auteur correspondant :

Dr. BELHADJ imen

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

Faculté de Médecine de Tunis – Université Tunis El Manar

E-mail : dr.belhadj.imen@gmail.com



Invagination intestinale aiguë du nourrisson : Savoir y penser devant une altération brutale de l'état neurologique

Bel Hadj. I ^(1,2), Zarrad. M ^(1,2), Trabelsi. I ^(1,2), Sghairoun. N ^(1,3), Douira. W ^(1,4),
Khalsi. F ^(1,2), Boussetta. Kh ^(1,2)

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

⁽²⁾ Service de Médecine Infantile B – Hôpital d'Enfants Béchir Hamza – Tunis

⁽³⁾ Service de Chirurgie Pédiatrique A – Hôpital d'Enfants Béchir Hamza – Tunis

⁽⁴⁾ Service de Radiologie – Hôpital d'Enfants Béchir Hamza – Tunis

OBSERVATION CLINIQUE :

A. est un nourrisson âgé de 7 mois, hospitalisé dans un tableau d'altération brutale de l'état de conscience dans un contexte d'apyrexie. Issu d'un mariage consanguin de 1er degré, le nourrisson avait un bon développement psychomoteur et ne présentait aucun antécédent familial ou personnel pathologique. L'histoire de la maladie remontait au jour de l'hospitalisation, le nourrisson a présenté une altération brutale de son état neurologique faite de somnolence, hypo réactivité et hypotonie, associée à des vomissements alimentaires. Les parents ont également décrit des mouvements anormaux à type d'extension des quatre membres sans rupture de contact ni révulsion des globes oculaires. Le nourrisson ne présentait pas de fièvre ni refus de la tétée. L'interrogatoire n'a pas retrouvé une prise récente d'un médicament ou d'un aliment suspect, ni un contexte suggérant une intoxication au CO, ni une notion de traumatisme crânien récent. L'examen clinique initial a trouvé un nourrisson apyrétique; eutrophique, somnolent, avec un score de Glasgow pédiatrique à 11, le nourrisson réagissait parfois au simple toucher et d'autres fois uniquement à la stimulation douloureuse, avec une ouverture spontanée des yeux. Le nourrisson présentait une hypotonie axiale, des réflexes ostéotendineux présents et symétriques et un réflexe cutanéoplantaire indifférent des deux côtés. L'état hémodynamique et respiratoire était stable. L'abdomen était souple dépressible sans hépatomégalie ni splénomégalie. Une encéphalite herpétique a été initialement suspectée et le nourrisson a été traité par aciclovir en intraveineux à la dose de 1500mg/m²sc/j. Une imagerie par résonance magnétique cérébrale ainsi qu'une ponction lombaire avec recherche de l'Herpes simplex virus dans le liquide céphalo-rachidien par technique PCR ont été programmés. Une échographie transfontanellaire pratiquée en urgence était sans anomalies.

L'évolution a été marquée par l'apparition à H6 d'hospitalisation de rectorragies de moyenne abondance suivies d'hématémèse de faible abondance, avec à l'examen, un abdomen souple dépressible sans masse palpable. Le bilan d'hémostase était normal (Taux de plaquettes à 270 000/mm³, TP à 91%). Devant les rectorragies de moyenne à grande abondance, une échographie abdominale et un abdomen sans préparation (figure1) ont été réalisés en urgence.

DIAGNOSTIC :

L'abdomen sans préparation a montré des anses en arceaux avec un double niveau hydro-aérique et une hypo aération en aval (Figure 1). L'échographie abdominale a révélé des images évoquant un volvulus du grêle sur mésentère commun incomplet. Le nourrisson a été transféré au service de chirurgie pédiatrique, où après conditionnement, il a été opéré en urgence.



Figure 1 : Deux anses en arceaux avec un double niveau hydro-aérique et une hypo aération en aval à l'abdomen sans préparation.

En per opératoire, découverte d'un boudin d'invagination iléo-caeco-colique étendu de la première anse jéjunale jusqu'à l'angle colique gauche. Une désinvagination manuelle progressive laborieuse dans le sens anti péristaltique a été réalisée, avec extériorisation.

Auteur correspondant :

Dr. BELHADJ imen

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

Faculté de Médecine de Tunis – Université Tunis El Manar

E-mail : dr.belhadj.imen@gmail.com

risation du boudin du caecum et de la dernière anse iléale. Ce boudin d'aspect œdémateux et bleuté s'est recoloré spontanément après réchauffement au sérum physiologique. Le diagnostic d'invagination intestinale aiguë a été retenu. Les suites opératoires étaient simples et l'évolution était favorable.

DISCUSSION :

L'invagination intestinale aiguë (IIA) est une des étiologies les plus fréquentes de syndrome occlusif chez le nourrisson et l'enfant. Il s'agit d'une urgence abdominale bien connue des pédiatres et des chirurgiens pédiatres. L'IIA est définie par la pénétration d'un segment intestinal ainsi que de son méso dans l'intestin d'aval. Les invaginations sont classées en deux catégories : les IIA idiopathiques du nourrisson qui sont les plus fréquentes (environ 90 %) et les IIA secondaires à une cause locale ou survenant dans un contexte particulier [1]. L'échographie représente l'examen diagnostique de référence, facile et non invasive, elle permet de poser le diagnostic positif et d'orienter la prise en charge thérapeutique. Le lavement est réalisé uniquement à visée thérapeutique [2]. Avant l'âge de deux-trois ans, l'IIA est le plus souvent idiopathique, survenant suite à la stimulation des plaques de Peyer au niveau de la région iléo-caecale. Chez le nourrisson, la densité des plaques de Peyer et des ganglions mésentériques dans la région iléo-cæcale étant très importante, elle expliquerait la survenue de l'invagination préférentiellement dans cette tranche d'âge. Cependant la présence d'un obstacle n'est pas indispensable à la survenue d'une invagination, une exagération isolée du péristaltisme pourrait suffire à entraîner le télescopage du segment d'amont dans le segment d'aval [3]. La suspicion clinique de l'IIA repose sur la triade classique associant douleurs abdominales avec accès de pâleur évoluant par crises paroxystiques, refus du biberon ou vomissements et rectorragies. Cependant, la simple notion de crises douloureuses paroxystiques avec accès de pâleur chez un nourrisson doit faire évoquer l'IIA et mener à la pratique d'une échographie abdominale. Dans 15 à 20 % des cas, la symptomatologie n'est pas évocatrice et le diagnostic devient difficile. Parfois, la symptomatologie est pauvre, notamment chez les plus jeunes, où la douleur peut n'avoir pour traduction que des pleurs ou des accès de pâleur [5]. Dans notre observation, le nourrisson présentait des épisodes d'hyperextension des quatre membres sans perte de contact, ces mouvements anormaux étaient une traduction de la douleur intense ressentie de manière paroxystique. Il existe des formes neurologiques de l'IIA. Ces formes sont également dites léthargiques ou d'allure « encéphalopathique » ou pseudo-méningées. Au cours de ces formes cliniques trompeuses, les douleurs abdominales ne sont pas au premier plan. Le tableau clinique est dominé par des signes neurologiques faits d'hypotonie, de troubles fluctuants de la conscience voir d'épisodes convulsifs et de coma dans les cas sévères [4]. Des vomissements sont souvent présents mais habituellement discrets et interprétés comme signe neurologique, faisant errer le diagnostic [4]. Ces nourrissons sont pris en charge par le pédiatre qui s'acharne à rechercher une cause neurologique, notamment une méningite, une encéphalite ou une hémorragie intracé-

rébrale. Dans notre observation, la prédominance des signes neurologiques a fait suspecter en premier une encéphalite virale et orienter les explorations vers l'imagerie cérébrale et l'étude du liquide céphalorachidien. Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été émises afin d'expliquer ces signes neurologiques au cours de l'IIA dont la sécrétion massive lors du paroxysme douloureux d'endorphine ou la libération par l'intestin invaginé de grandes quantités d'endotoxines ou de neurohormones [4]. La normalité de l'étude du liquide céphalo-rachidien et des imageries cérébrales doivent conduire à réviser le diagnostic. Dans la plupart des cas, l'apparition au cours de l'évolution de rectorragies, signe tardif de l'IIA, permet de redresser le diagnostic, ainsi était le cas de notre patient. Dans l'observation de D'escrienne et al., un nourrisson âgé de 21 mois a consulté pour troubles de la conscience avec notion de traumatisme crânien, l'absence d'anomalies à l'imagerie cérébrale et à l'analyse du liquide céphalorachidien ainsi que la présence d'une sensibilité abdominale ont conduit à la pratique d'échographie abdominale et à poser le diagnostic d'IIA [4]. Il est à noter que dans ces formes neurologiques, du fait de l'hypotonie, le boudin d'invagination est le plus susceptible d'être palpé. L'échographie abdominale doit être réalisée au moindre doute, permettant de redresser le diagnostic. Ces formes induisent un retard diagnostique et thérapeutique aggravant ainsi le pronostic de ces patients.

CONCLUSIONS :

Le pronostic de l'invagination intestinale aiguë est intimement lié à la précocité du diagnostic. Aussi il faut se méfier des formes trompeuses notamment la forme neuro-méningée pouvant dérouter le pédiatre et induire un retard diagnostique et thérapeutique. L'échographie abdominale doit être réalisée au moindre doute, permettant de confirmer le diagnostic et de guider la prise en charge thérapeutique.

RÉFÉRENCES :

- [1] Bouali O., Abbo O., Izard P., Baunin C., Galinier P. Invagination intestinale aiguë du nourrisson et de l'enfant. EMC - Médecine d'urgence 2011;25-140-F-30;6(4):1-9.
- [2] Baud C., Prodhomme O., Forgues D., Saguintaah M., Veyrac C., Couture A. Invagination intestinale aiguë du nourrisson et de l'enfant. EMC Radiologie et imagerie médicale abdominale digestive 2012;7(3):1-19.
- [3] Khen-Dunlop N., Sarnacki S., Sayegh-Dagher N. Invagination intestinale aiguë du nourrisson et de l'enfant. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie, 9-044-I-10, 2008.
- [4] D'escrienne M., Velin P., Philippigh P., Steyaert H., Valla J., Perelman S. et al. Forme léthargique d'invagination intestinale aiguë du nourrisson Arch. Pédiatr. 1996; 3(1) :44-6.
- [5] Samad L., Marven S., El Bashir H., Sutcliffe AG., Cameron JC., Lynn R. et al. Prospective surveillance study of the management of intussusception in UK and Irish infants. Br J Surg. 2012;99(3):411-15.

Revue Maghrébine de Pédiatrie

Instructions aux auteurs : Edition de janvier 2016

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

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

Règles de publication :

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

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

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

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

Soumission du manuscrit :

Par email : cnejia.pers@gmail.com

Joindre en pièces attachées :

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

Présentation générale des articles:

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

Le manuscrit se compose des éléments décrits ci-dessous :

Page de titre : elle doit comporter ;

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

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

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

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

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

Résumé et mots clés :

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

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

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

Recommandations pour la pratique clinique :

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

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

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

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

Premier article : question

Deuxième article : réponse

Mise au point : 18 pages et 50 références

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

Références :

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

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

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

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

Exemples de références :

Article de périodique classique :

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

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

Ouvrage :

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

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

Chapitre issu d'un ouvrage collectif :

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

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

Conférence de consensus ou une recommandation

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

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

Référence consultable sous format électronique :

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

- [6] Morse S. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [En ligne]. 1995 Juillet [24] : (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 chiffres arabes entre parenthèses par ordre d'apparition dans le texte. Ils doivent être de qualité irréprochable car ils seront reproduits sans être retouchés. Elles ne doivent pas faire double emploi avec les tableaux et vice-versa. Chaque figure est fournie sur un fichier distinct.

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

Abréviations :

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

Ethique :

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

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

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

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



الجمعية التونسية لطب الأطفال
Société Tunisienne de Pédiatrie

