



Revue Maghrébine de

# Pédiatrie

المجلة المغربية لطب الأطفال

Numéro 28 | Revue Trimestrielle | Octobre / Decembre 2022

- **Mise au point**  
Hypertension artérielle de l'enfant et de l'adolescent
- **Articles originaux**
- **Faits cliniques**





Revue Maghrébine de  
**Pédiatrie**  
المجلة المغاربية لطب الأطفال

**Directeur de la rédaction**

Dr. Khaled Mnif

**Rédacteurs en chef**

Dr Sonia Mazigh Mrad, Dr Jihene Bouguila

**Comité de rédaction**

Dr Nadia Siala, Dr Emira Ben Hamida,  
Dr Ben Ameer Salma, Dr Thabet Farah  
Dr Chokri Chouchane, Dr Imen Belhadj

**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](http://www.stpediatrie.com)

**Périodicité de la revue**

Trimestrielle

**Conception et réalisation**

OREA



## Mise au point

Hypertension artérielle de l'enfant et de l'adolescent .....	7
<i>Ferjani. M, Hammi . Y, Sayari. T, Ouns. N, Gargah. T</i>	

## Articles originaux

Identification of venous umbilical catheter Ultrasound .....	17
versus radiography	
<i>Gandouz. H, Ben Hamida. E</i>	
Atteinte cardiaque au cours du Syndrome inflammatoire .....	23
multi-systémique associé au COVID 19 chez l'enfant	
<i>Hrizi.H, Najjar. F, Guedri. R, Fitouri. Z, Essaddam. L, Ben Becher. S</i>	
Troubles du développement sexuel chez l'enfant tunisien : 15 ans .....	28
d'expérience d'un service d'endocrinologie pédiatriquen	
<i>Essaddam. L, Jendoubi. J, Hrizi. H, Guedri. R, Fitouri. Z, Ben Becher. S</i>	
Functional profiles of children with cerebral palsy in a series of .....	34
Tunisian casess	
<i>Boudokhane. S, Miagou. M, Kalai. A, Borgi. O, El Fenni. F, Jellad. A Ben Salah Frih. Z</i>	

## Faits cliniques

Leucémie érythroblastique pure atypique : à propos d'un cas .....	41
<i>Jouini. H, Zarrouk. H, Sahli. D, Ben Khaled. M, Ouderni. M, Toumi. N</i>	
Forme infantile classique de la maladie de Pompe : A propos de 2 cas .....	45
<i>Hammami. O, Chelly. I, Barbaria. W, Boudabbous. H, Ben Chehida. A, Abdelmoula. S, Khamassi, I</i>	
Hyperthyroïdie néonatale : un diagnostic n'est pas toujours facile .....	49
<i>Regaieg. C, Ayedi. F, Charfi, Kolsi, Bouraoui, Ben Hamed. A Regaieg.R, Gargouri . A, Ben Thebet . A, Hmida . N</i>	
Cause rare de thrombophilie chez l'enfant : le déficit en MTHFR .....	53
<i>Khalsi. F, Hammami. H, Mestiri. Y, Kebaier . S, Hamouda. S, Douira. W, Boussetta. K,</i>	
Cri du chat syndrome: A Study of two Tunisian Cases .....	56
<i>Chelly. I, khemakhem . M, Barabaria . W, Belhssan . F, Khamessi. I</i>	
Multi-System Inflammatory Syndrome in Children and Macrophage .....	60
Activation Syndrome	
<i>Elleuch . A, khliF . S, Ben Hlima . A, Safi . F, Gargouri. L, Mahfoudh. A</i>	



# Hypertension artérielle de l'enfant et de l'adolescent

## Hypertension in children and adolescents

**Ferjani. M** <sup>(1,2)</sup>, **Hammi . Y** <sup>(1,2)</sup>, **Sayari. T** <sup>(1,2)</sup>, **Ouns. N** <sup>(1,2)</sup>, **Gargah. T** <sup>(1,2)</sup>

<sup>(1)</sup> Service de pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis. Tunisie

<sup>(2)</sup> Faculté de médecine de Tunis, Faculté de Tunis El Manar

### RÉSUMÉ

L'hypertension artérielle (HTA) de l'enfant et de l'adolescent doit être dépistée par la mesure systématique de la pression artérielle (PA) lors de tout examen clinique chez tout enfant à partir de l'âge de 3 ans et à chaque consultation chez les enfants à risque. L'HTA est définie par une valeur supérieure au 95ème percentile des références pour le sexe, la taille et l'âge ; la PA normale est inférieure au 90ème percentile. Plusieurs particularités caractérisent l'HTA de l'enfant : l'utilisation d'un brassard adapté et la répétition des mesures est indispensable ; l'évolution des chiffres avec l'âge et le développement somatique nécessitent la référence à des valeurs établies en fonction du sexe, et de la taille ; la définition de seuils d'HTA est graduée pour distinguer l'hypertension limite de l'hypertension confirmée ou sévère. La mesure ambulatoire de la PA peut faciliter la détection de l'hypertension limite et le suivi du traitement. Le recueil très précis des données cliniques conditionne le diagnostic de l'hypertension primitive ou secondaire. Les signes de retentissement sur les organes cibles et la notion de contexte de facteurs de risque cardiovasculaires, personnels ou familiaux, sont systématiquement pris en compte. Les investigations d'abord non invasives sont guidées individuellement en fonction de l'orientation clinique. Une affection rénale ou réno-vasculaire est l'étiologie la plus fréquente. Une atteinte endocrinienne ou une coarctation de l'aorte peuvent aussi parfois être en cause. Après l'âge de 10 ans, l'HTA essentielle prédomine, mais il s'agit d'un diagnostic d'élimination. Les mesures hygiéno-diététiques et en particulier la réduction de l'excès pondéral sont toujours la première étape du traitement dans l'hypertension limite. Un traitement médicamenteux doit être utilisé rapidement chez les enfants symptomatiques ou porteurs d'une hypertension sévère, relayé par le traitement de la cause s'il est possible.

**Mots clés :** Pression artérielle, Hypertension artérielle, Enfant, Adolescents, Recommandations

### ABSTRACT

Hypertension must be detected by systematic measurement of blood pressure during any routine clinical examination in any child from the age of 3 and at each consultation in children at risk. Hypertension is defined by a value greater than the 95th percentile of the reference for sex, height and age; normal blood pressure is less than the 90th percentile. Several characteristics define the children hypertension: the use of an adapted cuff and repetition of measurements is essential; the evolution of the figures with age and somatic development require reference to established values according to sex, and size; the definition of hypertension thresholds is graded to distinguish between borderline hypertension and confirmed or severe hypertension. The ambulatory blood pressure can facilitate the detection of borderline hypertension and treatment monitoring. The very accurate collection of clinical data determines the diagnosis of primary or secondary hypertension. The signs of target organs and the notion of context of personal or familial cardiovascular risk factors are systematical-

---

Auteur correspondant :

**Dr Ferjani Maryem** : Service de pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle, Boulevard 9 Avril, Bab Souika, 1006 Tunis, Tunisie.

maryem\_f@yahoo.fr

tel : 2843465

ly taken into account. Initially non-invasive investigations are individually guided according to clinical orientation. Renal or renovascular diseases are the most common etiologies. Endocrine damage or coarctation of the aorta can also sometimes be the cause. After the age of 10 years, essential hypertension predominates, but this is a diagnosis of exclusion. Hygienic measures and in particular the reduction of excess weight are always the first step of treatment in borderline hypertension. Drug treatment should be used quickly in children who are symptomatic or have severe hypertension, relayed by treatment of the cause if possible.

**Key words :** Blood pressure ,Hypertension, Child, Adolescent, Recommandations

## INTRODUCTION

La mesure de la pression artérielle (PA) doit être effectuée lors de tout examen clinique d'un enfant de plus de 3 ans ou d'un adolescent. Chez les enfants de moins de 3 ans la prise de la tension doit se faire en présence de facteurs de risque (prématurité, retard de croissance intrautérin, soins intensifs en période néonatale, maladie rénale ou malformations urologiques, cardiopathie congénitale, transplantation d'organes solides ou de moelle osseuse, hypertension intracrânienne, maladies systémiques ou médicaments donnant une HTA, antécédents familiaux de maladie rénale, néoplasie).

L'objectif de cette mesure systématique de la PA est le diagnostic précoce et le traitement des formes secondaires de l'hypertension artérielle (HTA). En présence de chiffres tensionnels franchement élevés, une étiologie est souvent mise en évidence chez l'enfant. Les causes rénales sont les plus fréquentes. Un autre aspect est la prise en considération d'une élévation modérée des chiffres tensionnels ou d'une HTA limite asymptomatique. Une cause est alors rarement trouvée. Sa prise en charge s'intègre alors dans une démarche préventive du risque de morbidité cardiovasculaire à l'âge adulte [1-4].

## I-MODALITES DE MESURE

La mesure est effectuée au repos depuis au moins 5 minutes et en position allongée ou assise, au membre supérieur reposant sur un support (bras droit de préférence en raison de l'asymétrie observée en cas de coarctation aortique). La méthode de référence classique est la méthode auscultatoire utilisant un manomètre à mercure. Un manomètre anéroïde le remplace maintenant le plus souvent en raison de l'éviction du mercure pour des raisons environnementales. La PA systolique (PAS) est définie par le premier bruit perçu et la PA diastolique (PAD) est définie par la disparition des bruits [4-6]. La largeur du brassard est le facteur le plus important de variabilité des résultats : il doit être adapté au bras de l'enfant de manière à couvrir les deux tiers de sa longueur entre l'acromion et l'olécrane, soit sensiblement 40 % de sa circonférence. L'utilisation d'un brassard trop

étroit majore artificiellement les chiffres dans des proportions et inversement, l'usage d'un brassard trop large minore les résultats [5,6]. On doit donc disposer de plusieurs brassards permettant un choix approprié. Le stéthoscope placé en regard de l'artère humérale ne doit pas être comprimé par le brassard. La mesure au membre inférieur ne peut être utilisée pour prédire la PA du membre supérieur [7]. Son intérêt est limité au monitoring de variations de la PA en réanimation, lorsque les membres supérieurs sont inaccessibles. La méthode automatique oscillométrique est maintenant très couramment utilisée. Elle permet plus facilement des séries de mesures répétées mais ne dispense pas du choix d'un brassard approprié et d'un calme minimal. La PAS et la PAD sont calculées par des algorithmes. Les résultats peuvent différer sensiblement entre les appareils [4,6,8,9]. Un étalonnage régulier par comparaison avec la méthode de référence est nécessaire. Cette méthode est cependant particulièrement commode et pratiquement indispensable chez les nourrissons ou les plus jeunes enfants et dans les unités de soins intensifs [10,11].

Les mesures doivent être répétées au minimum trois fois. La mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) est la méthode de référence et trouve son intérêt dans :

- Pendant le processus de diagnostic : confirmer l'HTA avant de commencer le traitement antihypertenseur à éviter le traitement de l'HTA due à l'effet blouse blanche, retentissement viscéral ((hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) et microalbuminurie), diabète type 1, maladie rénale chronique (MRC), transplantation rénale, hépatique ou cardiaque, obésité grave avec ou sans troubles respiratoires, réaction hypertensive pendant une épreuve d'effort

- Sous traitement antihypertenseur : évaluer l'hypertension résistante aux médicaments, évaluation de la maîtrise de la PA chez les enfants dont un organe cible est endommagé, symptômes d'hypotension.

Le diagnostic positif d'une HTA sur la MAPA est posé quand il y a plus de 25 % des mesures dépassent le 95ème percentile de PA systolique ou diastolique pendant la période de veille ou de sommeil. La seule limite est l'absence de données de référence pour les enfants mesurant moins de 120 cm. Par ailleurs leur mise en œuvre et l'interprétation des résultats requièrent une équipe spécialisée dans le domaine de l'HTA pédiatrique [12].

## II-DEFINITION

L'HTA chez l'enfant est définie par une mesure de PA supérieure au 95ème percentile (p) (ou supérieure à 130/80 mmHg chez l'adolescent), pour le sexe, l'âge et la taille de l'enfant selon les tableaux de référence (Tableaux I et II) [13].

**Tableau I:** Pression artérielle chez les garçons en percentiles selon l'âge et la taille (Journal of hypertension, 2016)

Age (années)	PA	PAS (mmHg) en percentiles							PAD mmHg en percentiles						
		percentile	5 <sup>ème</sup>	10 <sup>ème</sup>	25 <sup>ème</sup>	50 <sup>ème</sup>	75 <sup>ème</sup>	90 <sup>ème</sup>	95 <sup>ème</sup>	5 <sup>ème</sup>	10 <sup>ème</sup>	25 <sup>ème</sup>	50 <sup>ème</sup>	7 <sup>ème</sup>	90 <sup>ème</sup>
1	90 <sup>ème</sup>	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95 <sup>ème</sup>	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99 <sup>ème</sup>	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	90 <sup>ème</sup>	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95 <sup>ème</sup>	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99 <sup>ème</sup>	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	90 <sup>ème</sup>	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95 <sup>ème</sup>	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99 <sup>ème</sup>	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	90 <sup>ème</sup>	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95 <sup>ème</sup>	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99 <sup>ème</sup>	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	90 <sup>ème</sup>	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95 <sup>ème</sup>	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99 <sup>ème</sup>	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	90 <sup>ème</sup>	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95 <sup>ème</sup>	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99 <sup>ème</sup>	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	90 <sup>ème</sup>	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95 <sup>ème</sup>	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99 <sup>ème</sup>	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	90 <sup>ème</sup>	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95 <sup>ème</sup>	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99 <sup>ème</sup>	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	90 <sup>ème</sup>	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95 <sup>ème</sup>	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99 <sup>ème</sup>	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	90 <sup>ème</sup>	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95 <sup>ème</sup>	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99 <sup>ème</sup>	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	90 <sup>ème</sup>	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95 <sup>ème</sup>	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99 <sup>ème</sup>	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	90 <sup>ème</sup>	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95 <sup>ème</sup>	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99 <sup>ème</sup>	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	90 <sup>ème</sup>	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95 <sup>ème</sup>	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99 <sup>ème</sup>	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	90 <sup>ème</sup>	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95 <sup>ème</sup>	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99 <sup>ème</sup>	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	90 <sup>ème</sup>	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95 <sup>ème</sup>	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99 <sup>ème</sup>	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	90 <sup>ème</sup>	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95 <sup>ème</sup>	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99 <sup>ème</sup>	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	90 <sup>ème</sup>	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95 <sup>ème</sup>	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99 <sup>ème</sup>	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

PA:pressionartérielle,PAS :pression artérielle systolique,PAD :pression artérielle diastolique

**Tableau II:** Pression artérielle chez les filles en percentiles selon l'âge et la taille  
(Journal of hypertension,2016)

Age (années)	PA percentile	PAS (mmHg) en percentiles							PAD mmHg en percentiles						
		5 <sup>ème</sup>	10 <sup>ème</sup>	25 <sup>ème</sup>	50 <sup>ème</sup>	75 <sup>ème</sup>	90 <sup>ème</sup>	95 <sup>ème</sup>	5 <sup>ème</sup>	10 <sup>ème</sup>	25 <sup>ème</sup>	50 <sup>ème</sup>	7 <sup>ème</sup>	90 <sup>ème</sup>	95 <sup>ème</sup>
1	90 <sup>ème</sup>	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95 <sup>ème</sup>	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99 <sup>ème</sup>	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	90 <sup>ème</sup>	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95 <sup>ème</sup>	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99 <sup>ème</sup>	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	90 <sup>ème</sup>	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95 <sup>ème</sup>	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99 <sup>ème</sup>	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	90 <sup>ème</sup>	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95 <sup>ème</sup>	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99 <sup>ème</sup>	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	90 <sup>ème</sup>	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95 <sup>ème</sup>	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99 <sup>ème</sup>	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	90 <sup>ème</sup>	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95 <sup>ème</sup>	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99 <sup>ème</sup>	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	90 <sup>ème</sup>	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95 <sup>ème</sup>	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99 <sup>ème</sup>	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	90 <sup>ème</sup>	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95 <sup>ème</sup>	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99 <sup>ème</sup>	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	90 <sup>ème</sup>	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95 <sup>ème</sup>	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99 <sup>ème</sup>	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	90 <sup>ème</sup>	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95 <sup>ème</sup>	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99 <sup>ème</sup>	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	90 <sup>ème</sup>	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95 <sup>ème</sup>	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99 <sup>ème</sup>	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	90 <sup>ème</sup>	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95 <sup>ème</sup>	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99 <sup>ème</sup>	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	90 <sup>ème</sup>	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95 <sup>ème</sup>	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99 <sup>ème</sup>	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	90 <sup>ème</sup>	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95 <sup>ème</sup>	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99 <sup>ème</sup>	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	90 <sup>ème</sup>	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95 <sup>ème</sup>	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99 <sup>ème</sup>	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	90 <sup>ème</sup>	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95 <sup>ème</sup>	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99 <sup>ème</sup>	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	90 <sup>ème</sup>	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95 <sup>ème</sup>	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99 <sup>ème</sup>	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

PA:pression artérielle,PAS :pression artérielle systolique,PAD :pression artérielle diastolique  
La PA normale est inférieure au 90ème p pour l'âge, le sexe et la taille; ou <120/<80 mm Hg pour les adolescents de 13 ans. La PA élevée correspondant à une PA entre le 90ème p et le 95ème p pour l'âge, le sexe et la taille; ou entre 120/80 et 130/80 mmHg pour les adolescents de 13 ans.L'HTA stade 1 est définie par une PA entre le 95ème p pour l'âge, le sexe et la taille jusqu'au 95ème p +12 mm Hg; ou 130 à 139/80 à 89 mm Hg pour les adolescents de 13 ans; et l'HTA stade 2 par une PA supérieure au 95ème p +12 mm Hg pour l'âge, sexe et taille; ou >140/90 mm Hg pour les adolescents de 13 ans.

### III-DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

Le bilan étiologique réalisé dépend des symptômes cliniques d'orientation. Il est directement orienté ou est progressivement approfondi en fonction des résultats des examens successifs.

L'anamnèse et une première phase d'investigations explorent à la fois le retentissement et les orientations étiologiques éventuelles. La démarche diagnostique précise est ensuite guidée par les résultats de ces premières investigations et selon le niveau d'HTA observé.

#### 1-Interrogatoire

Il recherchera des signes en faveur d'une cause secondaire :

- Antécédents familiaux: pathologies (cardio-vasculaire, neurologiques, rénales acquises ou héréditaires), forme héréditaire d'HTA, forme familiale de phéochromocytome /paragangliome
- Période néonatale : retard de croissance intra-utérin, prématurité
- Antécédents néphrologiques: pyélonéphrite
- Ancienneté et évolutivité des signes
- Signes néphrologiques :œdèmes, hématurie...
- Traitements en cours ou récents
- Régilisse, intoxication mercurielle
- Habitudes alimentaires
- Modification brutale et brève de la couleur des téguments à type de pâleur ou de rougeur, une agitation subite

#### 2-Examen physique

Il a deux objectifs : la recherche d'une étiologie et l'étude du retentissement viscéral de l'HTA.

- PoKids, taille, indice de masse corporelle
- PA aux 4 membres
- Dysmorphie: Turner, syndrome de Williams-Beuren, exophtalmie, faciès cushingoïde
- Loge thyroïdienne
- Examen cutané: vergetures, taches café au lait, taches achromiques, adénomes sébacés, angiome, pseudoxanthome dans les plis de flexion
- Auscultation :cœur, abdomen, axes vasculaires
- Palpation des pouls périphériques
- Néphromégalie ou masse abdominale
- Globe vésical
- Organes génitaux externes : ambiguïté sexuelle
- Examen des urines :couleur, anomalies du sédiment urinaire

#### 3 - Stratégie d'exploration

En cas d'HTA confirmée les explorations étiologiques sont guidées par les données de l'anamnèse, de l'examen clinique. Après avoir éliminé cliniquement l'éventualité d'une coarctation de l'aorte, la seconde phase d'investigations est sélective [3,4,14,15]. Elle recherche en priorité les causes rénales et endocriniennes, avant d'envisager les causes plus rares. En pratique en cas d'HTA confirmée le bilan comportera en fonction de l'orientation clinique un bilan de première intention comprenant :

- Bandelette urinaire
- Numération formule sanguine
- Ionogramme sanguin et urinaire
- Urée, créatinine
- Calcémie
- Bilan thyroïdien
- Echographie rénale avec doppler des vaisseaux rénaux (recherche de cicatrice, d'anomalie morphologique rénale, de différence de taille entre les deux reins, aspect des artères rénales)
- Échographie cardiaque
- Electrocardiogramme
- Si obésité: bilan lipidique, transaminases

En cas de négativité du bilan de première intention ou d'orientation vers une pathologie particulière le bilan de seconde intention comportera un ou plusieurs parmi les éléments suivants :

- Activité rénine plasmatique et aldostérone
- ACTH et cortisol libre urinaire
- Imagerie: angio-scanner multi barrettes ou angio-IRM abdominale
- Ponction biopsie rénale, bilan immunologique
- Dosage sanguin et ou urinaire des métanéphrines et ou des normétanéphrines
- Scintigraphie rénale à l'acide dimercapto-succinique marqué au technétium, cystographie
- Scanner abdominal, scintigraphie au méta-iodobenzyl-guanidine marquée à l'iode

### IV-ÉTILOGIES

Contrairement à la population adulte, en pédiatrie l'HTA est toujours secondaire et doit conduire à la réalisation d'un bilan étiologique, qui doit être d'autant plus poussé que l'HTA est de niveau élevé et que l'enfant est jeune. Dans 80 % des cas, une étiologie est identifiée. Les étiologies peuvent être classées de la façon suivante : rénales et vasculaires qui sont les plus fréquentes, endocriniennes, toxiques et médicamenteuses, neurologiques et métaboliques.

#### 1-Étiologies rénales

Les étiologies rénales sont les plus fréquemment en cause dans l'HTA secondaire chez l'enfant. Les anomalies rénales parenchymateuses et les anomalies rénales structurales sont responsables de 34 % à 79 % des étiologies, les anomalies vasculaires rénales d'environ 12 % [16].

##### 1.1-Étiologies rénales parenchymateuses

Elles sont les plus fréquentes (67 à 80 %). Parmi celles-ci sont dénombrées :

- les glomérulopathies aiguës ou chroniques (30 à 40 %) ; elles s'accompagnent d'une surcharge volémique, d'une protéinurie abondante, d'une hématurie et souvent d'une insuffisance rénale. Il s'agit des néphroses cortico-résistantes et des glomérulonéphrites prolifératives sévères, primitives ou secondaires : néphropathies à immunoglobulines A, lupus érythémateux disséminé, vascularites, glomérulopathies membranoprolifératives. Leur dia-

gnostic est précisé par les tests immunologiques et par la ponction-biopsie rénale.

- les séquelles de syndrome urémique et hémolytique (6 à 14 %)

- les reins cicatriciels (15 à 30 %) : il s'agit de lésions secondaires à des épisodes de pyélonéphrites, eux-mêmes liés fréquemment à un reflux vésico-rénal

- les polykystoses rénales et autres atteintes parenchymateuses malformatives sont en cause dans 5 à 10 % des cas ; chez l'enfant, la forme à transmission autosomique récessive est la plus fréquente, bien que de rares formes dominantes à révélation précoce puissent aussi être à l'origine de l'HTA

- la transplantation rénale et l'insuffisance rénale chronique à un stade avancé sont des causes à part, faciles à diagnostiquer par leur contexte et de mécanisme multiple, vasculaire, parenchymateux ou liées aux traitements (corticoïdes, ciclosporine, tacrolimus).

### 1.2-Étiologies réno-vasculaires

Les atteintes rénovasculaires sont retrouvées dans 8 à 12 % des HTA [17]. Une sténose peut concerner le tronc de l'artère rénale ou ses branches. Les étiologies sont multiples : dysplasie fibromusculaire, phacomatoses (maladie de Von Recklinghausen, sclérose tubéreuse de Bourneville, maladie de von Hippel Lindau), maladies syndromiques (Turner, Marfan, Alagille, Williams Beuren), vascularites (Takayasu, polyangéite microscopique), pseudoxanthome élastique, artériopathie calcifiante infantile ou une compression du pédicule rénal par une formation tumorale.

### 2-Coarctation de l'aorte

La coarctation de l'aorte est le plus souvent découverte chez le nouveau-né après la fermeture du canal artériel ; cependant, des formes moins sévères peuvent être découvertes chez l'enfant et même chez l'adolescent. Elle peut être isolée ou parfois syndromique : embryofœtopathie, Turner, Noonan, Takayasu, Recklinghausen.

### 3-Étiologies endocriniennes

Les étiologies endocriniennes sont beaucoup moins fréquentes, estimées entre 0,5 et 6 % des causes d'HTA [18,19]. Il s'agit des pathologies entraînant un excès de :

- Catécholamines : phéochromocytome, paragangliomes, neuroblastome, intoxication aux sels ou vapeurs de mercure, excès de drogues sympathomimétiques nasaux, chirurgie de redressement ou d'allongement des membres)

- Minéralocorticoïdes : adénome de Conn, déficit en 11 hydroxylase, déficit en 17 hydroxylase,

- Cortisol : syndrome de Cushing secondaire, corticosurrénalome, carcinome surrénalien, adénome à ACTH, traitement prolongé par glucocorticoïdes de synthèse à posologie élevée

- Hormones thyroïdiennes : hyperthyroïdie

- Rénine : les tumeurs à sécrétion de rénine sont exceptionnelles et de diagnostic difficile.

### 4-Toxiques et médicaments

Mercur, plomb, cadmium et phtalates sont les toxiques les plus fréquemment incriminés dans l'HTA. De nombreux médicaments peuvent être responsables d'une HTA réversible. Leur utilisation impose une surveillance étroite de la PA chez les enfants (corticothérapie, ciclosporine, hypervitaminose D, vasoconstricteurs, amphétamines).

### 5-Autres étiologies

Certains traitements orthopédiques, des pathologies neurologiques (encéphalite, hypertension intracrânienne, dysautonomie, syndrome de Guillain et Barré), des situations métaboliques (hypercalcémie, porphyrie), le syndrome d'apnée obstructive du sommeil, peuvent également se compliquer d'une HTA .

### 6-HTA essentielle (primaire)

Sa fréquence semble augmenter avec l'âge, et diffère beaucoup selon les séries publiées. Sa prévalence devient prépondérante dans certains pays comme les États-Unis [18,19]. Elle correspond plus souvent à une HTA limite survenant chez un enfant obèse ou ayant une histoire familiale d'HTA ou de pathologie cardiovasculaire. La règle chez l'enfant en présence d'une HTA confirmée et en l'absence de notion familiale nette, est de ne retenir cette éventualité qu'après une recherche étiologique particulièrement minutieuse.

## V-RETENTISSEMENT :

### 1-Retentissement clinique

Selon le niveau de PA et sa rapidité d'installation, des signes cliniques révélateurs peuvent être présents :

- Signes mineurs : céphalées matinales en casque parfois pulsatiles, douleurs abdominales, anorexie, vomissements, crampes, vertiges, bourdonnements d'oreille (acouphènes), impressions de mouches volantes ou brouillard visuel (myodésopsies)

- Signes plus sévères : amaigrissement rapide, syndrome polyuropolyppsique, cassure de la courbe de croissance staturopondérale, syndrome hémorragique (épistaxis), paralysie faciale récidivante

- Signes graves : encéphalopathie hypertensive, œdème aigu du poumon, insuffisance cardiaque

### 2-Retentissement d'organe

L'HTA chronique est responsable de lésions d'organes. Le cœur est sujet au développement d'une HVG, d'une augmentation de la taille de l'oreillette gauche ou d'une dysfonction diastolique. Il existe une modification des structures vasculaires : épaissement des parois artérielles (quantifié par l'épaisseur intima-média au niveau de la carotide), rigidité artérielle (quantifiée par la mesure de la vitesse de l'onde de pouls), lésions athéromateuses, dysfonction endothéliale, diminution de la vasoréactivité cérébrale.

Il existe une modification de la microvascularisation

avec au niveau rénal l'apparition d'une micro-albuminurie, au niveau ophtalmologique d'une rétinopathie hypertensive. Ces anomalies cardiovasculaires s'installent dès l'enfance ; elles sont associées à une morbi-mortalité à l'âge adulte. Non contrôlée, l'HTA est un facteur de progression de la MRC.

Le bilan neurologique avec électroencéphalogramme et éventuellement une tomographie par résonance magnétique sont demandés uniquement en cas de signes neurologiques.

### 3-Risque d'HTA à l'âge adulte

L'élévation de la PA dans l'enfance est le plus puissant facteur pronostique d'HTA à l'âge adulte. Dans une étude longitudinale portant sur 500 adultes, Fels Longitudinal Study, les auteurs montrent que le risque relatif d'HTA à l'âge adulte varie de 1,5 à 3,8 chez les garçons et de 1,5 à 4,7 chez les filles, directement en fonction du nombre d'exams pour lesquels la PA systolique dépassait les valeurs normales dans l'enfance [20].

## VI-TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE CHEZ L'ENFANT

Le traitement se base sur les mesures hygiéno-diététiques avec prise en charge d'un éventuel surpoids ou obésité. Le traitement médicamenteux sera indiqué après avis spécialisé.

### 1-Mesures hygiéno-diététiques

Elles sont toujours indispensables :

- Maîtriser l'excès de poids
- Activité physique
- aérobie (dynamique) de 30 à 60 minutes par jour, 3 à 5 jours par semaine
- pas de sports dynamiques ou de compétition en cas d'HTA sévère non contrôlée ou d'HVG
- limitation des activités sédentaires (télévision et jeux vidéo) à moins de 2 heures par jour
- Diminution des apports de sodium
- Hygiène de vie:
- augmentation de la consommation de fruits frais, de légumes et de produits laitiers appauvris en graisse
- éviter la consommation de boissons alcoolisées et du tabac

### 2-Traitement étiologique

Une action directe sur le mécanisme de l'HTA est à privilégier chaque fois que cela est possible avec des chances d'efficacité suffisantes et sous réserve d'une évaluation soigneuse du risque encouru [21,22]. Dans les HTA rénovasculaires une angioplastie endoluminale transcutanée permet de corriger un certain nombre de sténoses, en particulier liées à une dysplasie fibromusculaire. Un traitement chirurgical peut consister en une correction des sténoses vasculaires rénales, en une néphrectomie d'un rein dystrophique ou cicatriciel unilatéral et peu fonctionnel, en une exérèse de tumeurs surrénales, ou

de phéochromocytome. En cas d'anomalies endocrinienne un traitement médical adéquat sera proposé tel que les antithyroïdiens de synthèse dans les hyperthyroïdies ou un traitement hormonal en cas d'hyperplasie congénitale des surrénales.

### 3-Traitement médicamenteux

La restriction des apports sodés reste un préalable habituel dans les cas d'HTA sévère. Le choix des médicaments se heurte en pédiatrie à un double problème : la plupart des spécialités n'ont pas fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication pédiatrique en raison de la lourdeur et du coût des procédures d'expérimentation et d'autorisation. La présentation galénique et le dosage des comprimés, sauf pour de rares exceptions, ne sont pas adaptés aux besoins des très jeunes enfants. Le choix repose sur une bonne expérience du maniement des posologies adaptées à l'enfant et une bonne connaissance des effets secondaires [23-26]. Le tableau III présente une sélection des médicaments utilisés en pédiatrie dans le cadre de l'HTA confirmée avec les posologies habituellement préconisées.

**Tableau III :** Différentes molécules utilisées dans le traitement de l'hypertension de l'enfant et de l'adolescent

Classe médicamenteuse	Molécule	Dose journalière initiale recommandée	Dose journalière maximale	Intervalle entre les prises
Diurétiques	Amiloride	0.4 - 0.6 mg/kg	20mg	Une prise /24h
	Chlortalidone	0.3mg/kg	2mg/kg jusqu'à 50 mg	Une prise /24h
	Furosémide	0.5 - 2 mg/kg	6 mg/kg	Une ou deux prises/24h
	Hydrochlorothiazide	0.5 - 1 mg/kg	3mg/kg/jour	Une prise /24h
	Spirolactone	1mg/kg	3.3 mg/kg jusqu'à 100 mg	Une ou deux prises/24h
Bétabloquants	Eplérenone	25 mg	100 mg	Une ou deux prises/24h
	Triamterene	1 - 2 mg/kg	3-4mg/kg jusqu'à 300 mg	Deux prises/24h
	Aténolol	0.5 - 1 mg/kg	2mg/kg jusqu'à 100 mg	Une ou deux prises/24h
Bétabloquants	Métoprolol	0.5 - 1 mg/kg	2 mg/kg	Une ou deux prises/24h
	Propranolol	1mg/kg	4mg/kg jusqu'à 40mg	Une ou deux prises/24h
Inhibiteurs calciques	Amlodipine	0.06 - 0.3mg/kg	5-10 mg	Une prise /24h
	Féلودipine	2.5 mg	10 mg	Une prise /24h
Inhibiteur de l'enzyme de conversion	Nifédipine (forme à libération prolongée)	0.25 - 0.5 mg/kg	3mg/kg jusqu'à 120 mg	Une ou deux prises/24h
	Benazepril	0.2 mg/kg jusqu'à 50 mg	0,6 mg/kg jusqu'à 40 mg	Une prise /24h
Inhibiteur de l'enzyme de conversion	Captopril	0.3-0.5 mg/kg/dose	6 mg/kg	Une ou deux prises/24h
	Enalapril	0.08 - 0.6 mg/kg		Une prise /24h
	Fosinopril	0.1 - 0.6 mg/kg	40 mg	Une prise /24h
	Lisinopril	0.08-0.6 mg/kg	0.6 mg/kg jusqu'à 40 mg	Une prise /24h
	Ramipril	1.5 - 6 mg/kg		Une prise /24h
Antagonistes des récepteurs l'angiotensine II	Candesartan	0.16 - 0.5 mg/kg		Une prise /24h
	Irbesartan	75 - 150 mg	300mg	Une prise /24h
	Losartan	0.7 mg/kg jusqu'à 50 mg	1.4mg/kg jusqu'à 100 mg	Une ou deux prises/24h
Alpha et bétabloquants	Valsartan	0,4 mg/kg	40-80 mg	Une prise /24h
	Labétolol	1 - 3 mg/kg	10-12mg jusqu'à 1200mg	Deux prises /24h
Action centrale	Clonidine	0.2 mg /kg	2.4 mg	Deux prises /24h
Alpha bloquants	Doxazosine	1 mg	4mg	Une prise /24h
Vasodilatateurs	Prazosine	0.05 - 0.1 mg/kg	0.5 mg/kg	Trois prises/24h
	Hydralazine	0.75 mg/kg	7.5 mg/kg jusqu'à 200 mg	Quatre prises/24h
Vasodilatateurs	Minoxidil	0.2mg/kg	50-100 mg/jour	Une ou trois prises/24h

Les indications du traitement médicamenteux sont :

- Une HTA persistante malgré une modification du mode de vie, surtout avec un échocardiogramme anormal
- Une HTA symptomatique
- Une HTA de stade 2 sans facteur de risque modifiable
- Tout stade d'hypertension chez les patients atteints de diabète sucré ou de MRC [13].

L'objectif est une PA inférieure au 90ème p pour l'âge ou inférieure à 130/80 mm Hg. Les recommandations pour les enfants hypertendus et les ado-

lescents atteints de maladie rénale chronique sont toutefois différentes : la PA devrait être surveillée par MAPA, et l'objectif recommandé est une PA moyenne sur 24 heures <50ème [13].

Il est logique de choisir un agent qui peut être administré une fois par jour en raison des avantages termes de simplicité d'administration, permettant la prise de comprimés à intégrer dans la routine quotidienne du patient (ex :au coucher,au moment de se brosser les dents, etc.) et éviter les prises pendant les heures d'école. L'administration médicaments en une seule prise est également largement reconnue pour améliorer l'observance [27].

Le choix de la drogue dépend de la pathologie sous-jacente et de la présence de troubles concomitants. Chez un enfant ayant une HTA associée à un diabète avec une microalbuminurie, ou avec une MRC et une protéinurie un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) sont les molécules les plus appropriées en raison de leur effet anti-protéinurique. Un bêtabloquant ou inhibiteur calcique (IC) est plus approprié chez l'enfant ayant une HTA avec une migraine ou une HTA ayant persisté après la réparation de la coarctation de l'aorte. Un diurétique est plus approprié chez l'enfant avec HTA cortico-induite. Certaines contre-indications sont à respecter :les bêta-bloquants chez un enfant hypertendu souffrant d'asthme ou de diabète et les IEC ainsi que les ARAII chez les adolescentes à risque élevé de grossesse. Les diurétiques et les bêta-bloquants devraient généralement être évités chez athlètes de compétition; ceux-ci peuvent nuire à la performance par une diminution du volume intravasculaire et une diminution débit cardiaque, respectivement, et sont également répertoriés parmi substances dopantes [28].

Lorsque l'utilisation du maximum recommandé ou toléré la dose de n'importe quel agent ne parvient pas à atteindre la cible PA l'utilisation de la thérapie combinée est recommandée. Il est logique de combiner différentes drogues avec des modes complémentaires de action, par exemple un IEC avec un diurétique ou un vasodilatateur avec un diurétique ou un bêtabloquant. L'association IEC et ARAII est à éviter en raison du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale et d'hypotension.

Une urgence hypertensive est une condition associée à une HTA sévère qui met la vie du patient en danger. L'urgence hypertensive est définie par certains auteurs par un PA supérieure à 20% d'une HTA stade 2 ou une PA 178mmHg chez un garçon de 17 ans [29]. L'HTA peut mettre en jeu le pronostic vital par un dysfonctionnement d'organe, principalement neurologique, rénal ou cardiaque. Les enfants souffrant d'urgence hypertensive doivent être traités dans une unité de soins intensifs pour assurer la surveillance et le soutien organes vitaux, y compris l'état neurologique. Le traitement vise à réduire les dommages sur organes cibles, mais pas à un rythme susceptible de provoquer une hypo

perfusion des organes vitaux par une réduction trop rapide de la PA (principalement une hypoperfusion cérébrale avec séquelles neurologiques ou hypoperfusion rénale avec une insuffisance rénale aiguë). La PA ne doit pas être abaissée de plus de 25 % au cours des 6 à 8 premières heures avec réduction progressive au cours des 24 à 48 heures suivantes [30-34]. Les enfants ayant une urgence hypertensive doivent toujours être traités par voie intraveineuse. La perfusion continue est plus sûre que les boli en ce qui concerne les complications à type d'hypotension avec hypoperfusion des organes vitaux et dommages neurologiques. Le nitroprussiate de sodium et le labétolol sont les médicaments les plus couramment utilisés pour les urgences hypertensives chez l'enfant. Cependant, certains médicaments ne sont plus disponibles dans certains pays et les urgences peuvent être traitées dans ce cas par voie orale. Le tableau IV indique les médicaments et les doses utilisés pour les urgences hypertensives pédiatriques.

**Tableau IV :** Différentes molécules utilisées dans les urgences hypertensives de l'enfant et de l'adolescent

Molécule	Classe	Voies d'administration	Dose	Délai d'action	Commentaires
Nitroprussiate de sodium	Vasodilatateur	Perfusion intraveineuse continue	0.5-8 ug/kg par min	Quelques secondes	Peut causer une toxicité au thiocyanate, inactivé par la lumière
Nitroglycérine	Vasodilatateur	Perfusion intraveineuse continue	0.1-2 ug/kg par min	1-2 min	Peut causer une méthémoglobinémie, effet vasodilatateur initial veineux – efficace en cas d'insuffisance cardiaque, efficacité limitée chez les enfants
Labétolol	Alpha et bêtabloquant	Perfusion intraveineuse continue	0.25-3 mg/kg par heure	5-10 min	Contre indiqué en cas d'asthme et d'insuffisance cardiaque, peut causer une bradycardie
Nicardipine	Inhibiteur calcique	Perfusion intraveineuse continue	1-3 ug/kg par min	Quelques minutes	Tachycardie réflexe
Clonidine	Action centrale	Perfusion intraveineuse continue	2-6 ug/kg par dose	10 min	Sécheresse buccale, sédation et effet rebond
Esmolol	Bêtabloquant	Perfusion intraveineuse continue	100-500 ug/kg par min	Quelques minutes	Contre indiqué en cas d'asthme, peut causer une bradycardie
Enalaprilat	Inhibiteur de l'enzyme de conversion	Bolus intraveineux	0.005-0.01 mg/kg par dose	15 min	Contre indiqué en cas de doute sur une sténose bilatérale des artères rénales
Furosémide	Diurétique de l'anse	Bolus intraveineux	0.5-5 mg/kg par dose	Quelques minutes	Hypokaliémie, utile en cas d'hypertension par surcharge
Urapidil	Alphabloquant périphérique et agoniste des récepteurs centraux de 5-HT1A	Perfusion intraveineuse continue	Dose initiale : 0.5-4.0 mg/kg par heure Dose d'entretien : 0.2-2.0 mg/kg par heure	1-5 min	Peut causer une sédation, des palpitations et des nausées
Nifédipine	Inhibiteur calcique	Orale	0.25 mg/kg par dose	20-30 min	Peut causer une tachycardie réflexe ou une hypotension
Isradipine	Inhibiteur calcique	Orale	0.05-0.1 mg/kg par dose	1h	Les doses élevées peuvent diminuer la tension artérielle >25%
Captopril	Inhibiteur de l'enzyme de conversion	Orale	0.1-0.2 mg/kg par dose	10-20 min	Contre indiqué en cas de doute sur une sténose bilatérale des artères rénales
Minoxidil	Vasodilatateur	Orale	0.1-0.2 mg/kg par dose	5-10 min	Rétention hydrique

Le suivi des patients dépend de la cause sous-jacente de l'HTA. Un suivi périodique est nécessaire et un suivi à vie est recommandé dans la majorité des cas. Une surveillance régulière de la PA à domicile peut faciliter la gestion de l'HTA. Chez les enfants atteints de MRC ou de diabète des intervalles de 6 à 12 mois sont recommandés. Chez les patients présentant une HVG ou une PA mal contrôlée, l'évaluation cardiaque doit être répétée au moins chaque 6

mois. Le FO doit être contrôlé tous les 6 mois chez les patients ayant une rétinopathie hypertensive. Les patients ayant une HTA maîtrisée sans atteinte d'organes peuvent être surveillés à intervalles plus larges, par exemple tous les 12 à 24 mois. Chez les patients dont le traitement médical a permis un contrôle efficace de la PA pour une période prolongée, il est possible de réduire le nombre et la dose de médicaments en particulier lorsqu'il y a eu un changement vers un mode de vie sain avec une perte de poids et une alimentation faible en gras et en sel. La réduction des médicaments devrait être faite progressivement et le patient devrait être fréquemment contrôlé en raison du risque de réapparition de l'HTA.

## VII-CONCLUSION

Les études épidémiologiques ont permis des progrès sensibles dans la connaissance de la PA de l'enfant et de ses facteurs associés. Une élévation de la PA dans l'enfance ne doit jamais être négligée. Sa prise en charge est adaptée après la vérification des chiffres, leur suivi, et l'analyse de chaque cas individuel. L'HTA-limite, facteur de risque potentiel d'HTA à l'âge adulte pose encore de nombreuses questions. Sa valeur prédictive relativement limitée conduit à une attitude nuancée entre le souci de ne pas inquiéter de manière excessive mais aussi de ne pas sous-estimer l'éventualité d'une étiologie ou le risque cardiovasculaire induit, a fortiori s'il n'est pas isolé. L'HTA élevée et symptomatique impose une hospitalisation immédiate en raison du risque vital menaçant qu'elle peut impliquer à très court terme. L'HTA confirmée nécessite la recherche systématique d'une étiologie rénale ou endocrinienne en particulier. Un traitement adapté et efficace est justifié. La mesure plus habituelle de la PA chez l'enfant, l'amélioration des techniques d'imagerie et l'efficacité des médications disponibles ont rendu rares les complications des HTA de l'enfant. La poursuite d'études longitudinales comportant l'analyse des médiateurs des systèmes de régulation de la PA chez l'enfant et dans sa famille, l'évaluation d'interventions simples sont nécessaires pour mieux définir les possibilités d'une prévention sélective, dès l'enfance, de l'HTA à l'âge adulte.

## REFERENCES

- [ 1 ] JL. Épidémiologie de l'hypertension artérielle. In: Loirat C, Niaudet P, editors. Progrès en néphrologie pédiatrique. Paris: Doin; 1993. p. 193-202.
- [ 2 ] Labarthe DR. Overview of the history of pediatric blood pressure assessment and hypertension: an epidemiologic perspective. *Blood Press Monit* 1999;4:197-203.
- [ 3 ] Pappadis SL, Somers MJ. Hypertension in adolescents: a review of diagnosis and management. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:370-8.
- [ 4 ] National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114(suppl2):555-76.
- [ 5 ] Andre JL, Deschamps JP, Gueguen R, Jacques J. Blood pressure in children and adolescents. Influence of methods of measurement. Distribution of frequent values. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1981;74:3-13.
- [ 6 ] Rascher W. Blood pressure measurement and standards in children. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:868-70.
- [ 7 ] Short JA. Noninvasive blood pressure measurement in the upper and lower limbs of anaesthetized children. *Paediatr Anaesth* 2000;10:591-3.
- [ 8 ] Kaufmann MA, Pargger H, Drop LJ. Oscillometric blood pressure measurements by different devices are not interchangeable. *Anesth Analg* 1996;82:377-81.
- [ 9 ] Park MK, Menard SW, Yuan C. Comparison of auscultatory and oscillometric blood pressures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:50-3.
- [ 10 ] Berard E, Ratovo L, Teboul M, Albertini M, Boutte P, Mariani R. Variability of blood pressure measured using an oscillometric method in children 4 to 48 months of age. *Arch Fr Pédiatr* 1989;46:655-60.
- [ 11 ] Flynn JT. Neonatal hypertension: diagnosis and management. *Pediatr Nephrol* 2000;14:332-41.
- [ 12 ] Matsuoka S, Kawamura K, Honda M, Awazu M. White coat effect and white coat hypertension in pediatric patients. *Pediatr Nephrol* 2002;17:950-3.
- [ 13 ] Flynn J.T., Falkner B.E. New clinical practice guideline for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Hypertension*. 2017;70(4):683-686.
- [ 14 ] Hansen M.L., Gunn P.W., Kaelber D.C. Under diagnosis of hypertension in children and adolescents. *JAMA*. 2007;298(8):874-879.
- [ 15 ] Fernandes E, Mc Crindle B.W. Diagnosis and treatment of hypertension in children and adolescents. *Can J Cardiol* 2000;16:801-11.
- [ 16 ] Silverstein D.M., Champoux E., Aviles D.H., Vehaskari V.M. Treatment of primary and secondary hypertension in children. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(6):820-827.
- [ 17 ] Bensman A, Deschenes G, Loirat C. Renovascular hypertension in childhood. *Bull Acad Natl Med* 2003;187:1067-77.

- [ 18 ] Flynn J, Zhang Y, Solar-Yohay S, Shi V. Clinical and demographic characteristics of children with hypertension. *Hypertension*. 2012; 60(4):1047–1054.
- [ 19 ] Baracco R, Kapur G, Mattoo T, et al. Prediction of primary vs secondary hypertension in children. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(5):316–321.
- [ 20 ] Sun S.S., Grave G.D., Siervogel R.M., et al. Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life. *Pediatrics*. 2007;119(2):237–246.
- [ 21 ] Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, Stoess B, Gebel MJ, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344:410–7.
- [ 22 ] Tyagi S, Kaul UA, Satsangi DK, Arora R. Percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension in children: initial and long-term results. *Pediatrics* 1997;99:44–9.
- [ 23 ] Wells TG. Trials of antihypertensive therapies in children. *Blood Press Monit* 1999;4:189–92.
- [ 24 ] Wells TG. Antihypertensive therapy: basic pharmacokinetic and pharmacodynamic principles as applied to infants and children. *Am J Hypertens* 2002;15(2Pt2):34S–37S.
- [ 25 ] Friedman AL. Approach to the treatment of hypertension in children. *Heart Dis* 2002;4:47–50.
- [ 26 ] Flynn JT. Pharmacologic management of childhood hypertension: current status, future challenges. *Am J Hypertens* 2002;15(2Pt2):30S–33S.
- [ 27 ] Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23:1296–1310.
- [ 28 ] Ferguson MA, Flynn JT. Rational use of antihypertensive medications in children. *Pediatr Nephrol* 2013; 29:979–988.
- [ 29 ] Wu HP, Yang WC, Wu YK, Zhao LL, Chan CY, Fu YC. Clinical significance of blood pressure ratios in hypertensive crisis in children. *Arch Dis Child* 2012; 97:200–205.
- [ 30 ] Flynn JT, Tullus K. Severe hypertension in children and adolescents: pathophysiology and treatment. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:1101–1112.
- [ 31 ] Adelman RD, Coppo R, Dillon MJ. The emergency management of severe hypertension. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:422–427.
- [ 32 ] Patel HP, Mitsnefes M. Advances in the pathogenesis and management of hypertensive crisis. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17:210–214.
- [ 33 ] Chandar J, Zilleruelo G. Hypertensive crisis in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:741–751.
- [ 34 ] Yang WC, Zhao LL, Chen CY, Wu YK, Chang YJ, Wu HP. First-attack pediatric hypertensive crisis presenting to the pediatric emergency department. *BMC Pediatrics* 2012; 12:200.

# Identification of venous umbilical catheter : Ultrasound versus radiography

## Repérage du catheter veineux ombilical : échographie versus radiographie

Gandouz. H <sup>(1,2)</sup>, Ben Hamida. E <sup>(1,2)</sup>

<sup>(1)</sup> Hôpital Charles Nicolle, Service de réanimation néonatale, 1006, Tunis, Tunisie.

<sup>(2)</sup> Université de Tunis El Manar, Faculté de médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie.

### ABSTRACT :

**Background :** Ultrasound (US) in neonatal intensive care unit is considered as an indispensable tool for the daily practices. It's considered as the new gold standard in identifying umbilical venous catheter (UVC) tips.

**Aim :** To evaluate the radiography performance for identification of UVC.

**Methods :** It was a monocentric, comparative, observational and prospective study, including all newborns submitted to UVC insertion, born in the university hospital center Charles Nicolle, during five months. We compared the radiography to ultrasonography in determining the position of UVC.

**Results :** During the study period, we included 80 newborns. According to US, the catheters have been well situated in 37,5% (N=30) of all cases. The catheters have been well situated in radiography by the cardiac silhouette method, the vertebral method and the diaphragmatic method respectively in 26,25% (N=21), 32,5% (N=26) and 32,5% (N=26) of all cases. The sensitivity of the radiography varied from 56% to 67% while the specificity varied from 86% to 92%. The Cohen Kappa coefficient varied from 0,62 to 0,67. The average duration of the US was 5,76 minutes  $\pm$  4,52. The average time for receiving and interpreting the radiography was 63,9 minutes  $\pm$  42,06. The number of performed radiographies to identify UVC was 1,3  $\pm$  0,6. The migration of UVC occurred in 25% of newborns with UVC and one case of venous thrombosis has been reported.

**Conclusion :** US is the most reliable exam as it allows a direct and faster visualization of the catheter tip in relation to vascular structures, while avoiding irradiation. We recommend the generalization of its use provided that adequate training is provided.

**Key words:** Ultrasonography - Central venous catheter - neonatology - X-ray

### RÉSUMÉ :

**Introduction :** L'échographie en réanimation néonatale représente un outil indispensable à la pratique quotidienne. Elle est actuellement considérée comme le nouveau gold standard dans le repérage du bout du cathéter veineux ombilical (KTVO).

**Objectif :** valuer la performance de la radiographie par rapport à l'échographie dans le repérage du KTVO.

**Méthodes :** Il s'agissait d'une étude prospective, comparative, menée dans le service de réanimation néonatale de l'hôpital Charles Nicolle ayant colligé tous les nouveau-nés ayant nécessité la mise en place d'un KTVO, sur une période de cinq mois. Nous avons comparé entre l'échographie et la radiographie dans le repérage du bout du KTVO.

**Résultats :** Durant la période d'étude, 80 nouveau-nés ont été inclus. Les cathéters étaient échographiquement bien situés chez 37,5% (N=30) des cas. Les cathéters étaient bien situés à la radiographie par la méthode de la silhouette cardiaque, vertébrale et diaphragmatique dans respectivement 26,25% (N=21), 32,5% (N=26) et 32,5% (N=26) des cas. La sensibilité de la radiographie par rapport à l'échographie variait de 56% à 67%. Alors que la spécificité variait de 86% à 92%. Le coefficient de Cohen Kappa variait de 0,62 à 0,67. La durée de réalisation moyenne de l'échographie était de 5,76 minutes  $\pm$  4,52. Le délai moyen d'obtention de la radiographie était de 63,9 minutes  $\pm$  42,06. Le nombre de radiographies effectuées pour repérage du KTVO était de 1,3  $\pm$  0,6. La migration du KTVO a été retrouvée chez 25 nouveau-nés et un cas de thrombose veineuse a été rapporté.

---

Corresponding author :

**Dr Emira Ben Hamida**

E-mail: emira@ben-hamida.com

**Conclusion** : L'échographie était l'examen le plus fiable dans le repérage du KTVO, puisqu'il a permis une visualisation directe et rapide du cathéter dans les structures vasculaires, tout en évitant les complications de l'irradiation. Nous recommandons la généralisation de son utilisation à condition d'assurer une formation adéquate.

**Mots-clés** : Ultrasonographie – Néonatalogie – Cathéter veineux central – Radiographie

## INTRODUCTION :

La mise en place d'un cathéter veineux ombilical (KTVO) en unité de soins intensifs néonataux (USIN) est un acte de routine faisant partie de la pratique courante de prise en charge des nouveau-nés(1). Toutefois, cet acte, même s'il est fréquent et parfois banalisé, n'est pas dénué de risques. En effet, chaque mise en place d'un KTVO est associée à un risque de complications non négligeables qui pourraient mettre en jeu le pronostic vital(2,3). Une grande partie de ces complications sont évitables par un bon positionnement du KTVO idéalement à la jonction veine cave inférieure (VCI) - oreillette droite (OD). Ainsi, la vérification du bon positionnement du KTVO s'avère être indispensable(4,5).

Classiquement, la radiographie thoraco-abdominale est l'examen le plus utilisé pour vérifier le bon positionnement mais n'est pas pour autant le plus fiable(6,7).

Depuis plusieurs années et grâce au développement de l'imagerie ultrasonore et sa généralisation, l'échographie a remplacé la radiographie, devenant ainsi le nouveau gold standard(8–11).

Toutefois, en Tunisie, dans nos USIN, la radiographie demeure encore l'outil de référence dans le repérage du bout du KTVO.

Le but de notre travail était d'évaluer la performance de la radiographie dans le repérage du bout du KTVO.

## METHODES :

Il s'agissait d'une étude prospective, comparative, monocentrique menée dans le service de réanimation néonatale de l'hôpital Charles Nicolle ayant colligé tous les nouveau-nés qui ont nécessité la mise en place d'un KTVO, sur une période de cinq mois allant du premier Aout 2020 au 31 Décembre 2020. Nous avons comparé chez cette même population deux explorations radiologiques différentes dans l'identification du bout du KTVO et le dépistage de ses complications : la radiographie thoraco-abdominale et l'échographie.

Nous avons inclus tous les nouveau-nés ayant nécessité la mise en place d'un KTVO. Nous n'avons pas inclus les nouveau-nés ayant une cardiopathie congénitale de diagnostic anténatal, une malformation de la paroi abdominale ou du cordon ombilical. Les nouveau-nés ayant une cardiopathie congénitale diagnostiquée en postnatal ou transférés secondairement vers une autre structure hospitalière ont été exclus de notre étude.

Les indications de pose et d'ablation du KTVO étaient des décisions médicales, prises de façon indépendante de l'étude. Le cathéter était mis en place selon le protocole en vigueur dans le service. Un contrôle radiographique avec un cliché thoraco-abdominal en fin de pose était effectué. Cette radiographie était interprétée par le médecin ayant mis en place le cathéter, pour juger de son bon positionnement. La radiographie était interprétée selon trois méthodes.

- La méthode vertébrale : Un cathéter est considéré en place s'il se projette entre la huitième et la neuvième vertèbre thoracique(6).

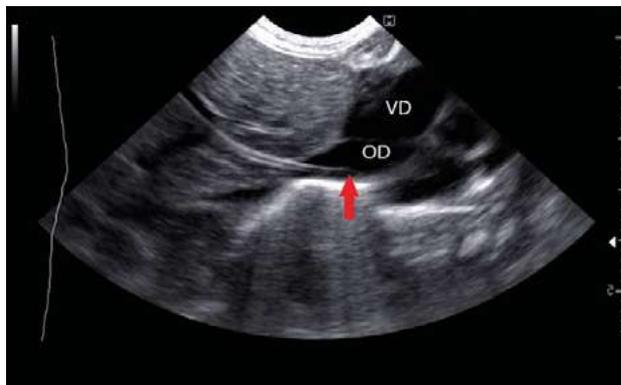
- La méthode de la silhouette cardiaque : la VCI-OD est estimée en extrapolant la courbure de l'OD à son intersection avec la VCI (mieux visualisée si le cathéter passe à travers) ou le côté droit du corps vertébral (si le cathéter ne passe pas à travers la VCI). La VCI s'étend en bas sur une distance équivalente à celle d'un corps vertébral(6).

- La méthode diaphragmatique : le cathéter est considéré comme en place si le bout du KTVO est situé à  $\pm 0,5$  cm par rapport au diaphragme. Au-dessus de  $+ 0,5$ cm, il est considéré comme haut situé. Au-dessous de  $-0,5$ cm, il est considéré comme bas situé.

Un contrôle échographique systématique était effectué après fin de la pose du KTVO, et retrait du champ stérile.

Toutes les échographies ont été réalisées par l'un des deux opérateurs participant à l'étude ignorant le résultat radiologique en utilisant le même appareil échographique Samsung MySono U6, disponible dans le service.

Les patients étaient positionnés en décubitus dorsal. Nous avons utilisé une sonde C4-9 que nous positionnions en sous xiphoidien dans une orientation sagittale. Nous dégagions la VCI et recherchions la présence du cathéter au niveau de sa jonction avec l'OD (Figure 1).



**Figure 1** : coupe sous xiphoidienne  
OD : oreillette droite ; VD : ventricule droit ; flèche rouge : KTVO

En absence de visualisation du bout du KTVO, d'autres coupes étaient réalisées (coupe apicale quatre cavités, coupe para sternale en petit axe...). Dans notre étude, nous avons considéré les ca-

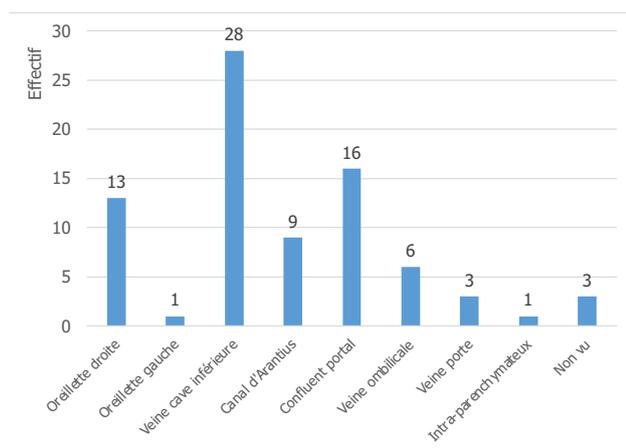
théters situés au niveau de la VCI comme étant en place. Nous avons aussi accepté les cathéters situés au niveau de l'OD à condition que la distance séparant le bout du cathéter à l'abouchement de la VCI soit inférieure à 0,5 cm.

Une échographie était réalisée à J3 et J14 à la recherche de complications.

## RESULTATS :

Nous avons colligé 80 nouveau-nés. L'âge gestationnel moyen était de  $33,2 \pm 4,1$  SA avec des extrêmes de 25 SA et 40 SA. Le poids de naissance moyen était de  $2269 \pm 1034$  gr avec des extrêmes de 650 gr et 4400 gr. La détresse respiratoire néonatale était le motif d'admission le plus fréquent suivi par les troubles hémodynamiques. Près de 80% des nouveau-nés étaient des prématurés.

A l'échographie, 30 cathéters (37,5%) ont été considérés comme étant en place. Douze cathéters (15%) étaient hauts situés. Ils ont alors été retirés en calculant la distance séparant le bout du cathéter et la jonction VCI-OD. Par la suite, leur bon positionnement a été confirmé par l'échographie. Trente-cinq cathéters (43,8%) étaient bas situés. Ils ont alors été retirés jusqu'au repère 5 cm. Trois cathéters (3,8%) n'ont pas pu être visualisés (Figure 2).



**Figure 2 :** Répartition des KTVO selon leur position anatomique

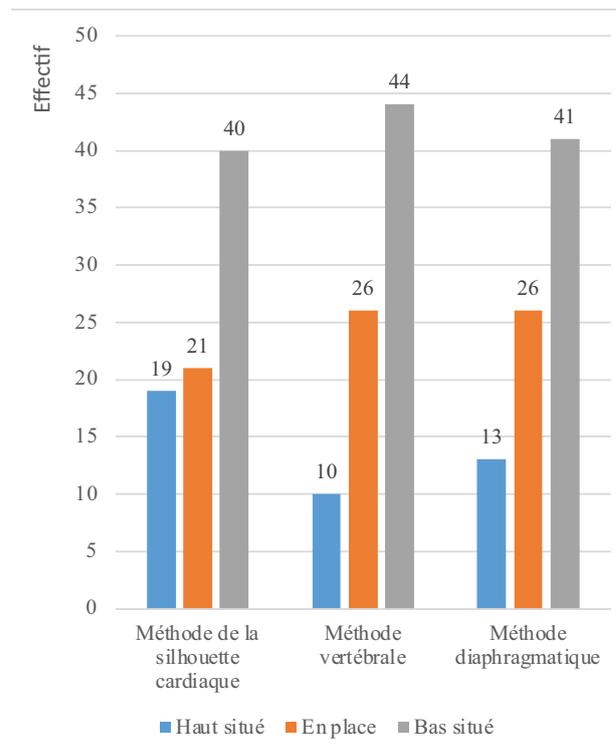
La durée de réalisation moyenne de l'échographie était de  $5,76$  minutes  $\pm 4,52$  avec des extrêmes de 1 et 30 minutes. Les trois cathéters, dont le repérage a duré 30 minutes, n'ont pas été vus.

Les durées moyennes de repérage selon que le cathéter ait été haut situé, en bonne position ou bas situé, étaient respectivement de  $3,57$  minutes  $\pm 1,016$  [2-5],  $3,68$  minutes  $\pm 1,96$  [1-8] et  $8,31$  minutes  $\pm 5,48$  [3-30] ( $p < 0,001$ ) (Tableau 1).

**Tableau I :** durée de réalisation de l'échographie selon la position du KTVO

Position du KTVO	Effectif	Durée moyenne de réalisation de l'échographie en minutes
Intra cardiaque	14	$3,57 \pm 1,016$
Veine cave inférieure	28	$3,68 \pm 1,963$
Canal d'Arantius	9	$5,89 \pm 1,452$
Confluent portal	16	$8,44 \pm 4,84$
Veine ombilicale	6	$7,83 \pm 4,708$
Veine porte	3	$14,67 \pm 13,279$
Intraparenchymateux	1	12

A la radiographie, le cathéter a été considéré en place chez 21 nouveau-nés (26,25%) selon la méthode de la silhouette cardiaque et chez 26 nouveau-nés (32,5%) selon la méthode vertébrale et diaphragmatique (Figure 3).



**Figure 3 :** Répartition des cathéters selon leur localisation interprétée par la radiographie

Le nombre de radiographies effectuées pour repérage du KTVO était de  $1,3 \pm 0,6$  avec des extrêmes de 1 et 4 radiographies pour la visualisation d'un seul KTVO.

La durée moyenne de réalisation et d'interprétation de la radiographie était de  $63,9$  minutes  $\pm 42,06$  avec des extrêmes de 10 et 240 minutes.

La méthode diaphragmatique avait la meilleure sensibilité et le meilleur taux d'accord alors que la méthode de la silhouette cardiaque avait la meilleures spécificité (Tableau II).

**Tableau II :** Performance et concordance de chaque méthode radiographique par rapport à l'échographie

	Pourcentage brut d'accord %	Se %	Sp %	VPP %	VPN %
Méthode vertébrale	77,5	63	86	73	80
Méthode diaphragmatique	80	67	88	77	81
Méthode de la silhouette cardiaque	78	57	92	81	78

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

L'échographie de J3 faite à la recherche de complications, a retrouvé une migration secondaire dans 20 cas (25%). Parmi ces 20 cathéters, 11 (55%) étaient considérés initialement comme étant en place.

À l'échographie de J3, six (54,54%) étaient hauts situés au niveau de l'OD, deux (18,18%) étaient bas situés au niveau du canal d'Arantius et trois (27,27%) étaient en position acceptable même après migration. Dans notre étude, un seul nouveau-né a présenté une complication thrombotique.

## DISCUSSION :

Notre travail a démontré que l'échographie permettait une visualisation directe et plus rapide du cathéter dans les structures vasculaires,

Nous avons démontré que la méthode diaphragmatique, en utilisant les deux variables « en place » « pas en place », comparée à l'échographie considérée comme le Gold Standard, avait le meilleur taux de concordance.

En comparant la performance de chaque méthode radiologique par rapport à l'échographie, la méthode diaphragmatique avait la meilleure sensibilité alors que la méthode de la silhouette cardiaque avait la meilleure spécificité et VPP.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude tunisienne qui a comparé la radiographie par rapport à l'échographie dans le repérage du bout du KTVO. En effet, le repérage échographique du bout du KTVO n'est pas de pratique courante dans tous les USIN en Tunisie.

Un autre point fort de notre étude est qu'il s'agissait d'une étude prospective, ce qui a permis un recueil complet des données nécessaires. Contrairement à la majorité des études, qui pour interpréter le bon positionnement du cathéter à la radiographie utilisaient des critères subjectifs laissant le choix à l'opérateur, nous avons utilisé des critères objectifs en se basant sur trois méthodes, chacune d'elle ayant une définition précise du bon positionnement du cathéter. Ainsi, quel que soit l'opérateur, la radiographie a été interprétée de la même manière.

L'une des limites de notre étude était l'absence de formation dédiée, au préalable, pour le repérage échographique des cathéters. Les deux opérateurs se sont autoformés au POC-US (échographie au point d'intervention) en particulier au repérage du bout du KTVO. Pour y remédier, chaque échographie était confirmée par l'opérateur le plus expérimenté.

En cas de doute, des images et vidéos étaient enregistrées et discutées secondairement.

Une autre limite de notre étude est que dans quelques situations, la réalisation de l'échographie était différée de quelques heures par rapport à la radiographie. Le cathéter aurait pu migrer faussant ainsi la comparaison entre les deux examens.

C'est en 1982 que George L. a suggéré l'utilisation de l'échographie pour le repérage du bout du KTVO chez les nouveau-nés(12). Ces résultats étaient tellement encourageants qu'il a considéré l'échographie comme étant le nouveau gold standard. Par la suite, et avec la généralisation de l'utilisation de l'échographie, plusieurs études sont venues confirmer ces résultats. L'échographie est devenue actuellement le gold standard dans le repérage du KTVO. L'échographie est un examen fiable dans le repérage du bout du KTVO, puisqu'il permet une visualisation directe et rapide du cathéter dans les structures vasculaires, tout en évitant les complications de l'irradiation (7-9,13,14).

Sous nos cieux, Par manque de moyens ou par absence de formation, nous continuons à utiliser la radiographie.

Dans notre étude, l'échographie a permis de détecter plusieurs KTVO qui étaient interprétées à la radiographie comme étant en place alors qu'ils ne l'étaient pas à l'échographie. La radiographie ne s'est pas révélée être très performante et la concordance entre la radiographie et l'échographie était modéré. F.Michel et al. ont essayé de définir l'examen le plus performant pour le repérage du bout du KTVO. Pour cela, ils avaient défini le « gold standard » comme étant le résultat de l'interprétation conjointe par deux séniors en radiologie pédiatrique et en néonatalogie, de la radiographie standard et de l'échographie. La sensibilité et la spécificité de l'échographie étaient respectivement de 93,3% et 95,6%(15).

D'un autre côté, Ades A et al. ont retrouvé que l'échographie a permis de détecter plusieurs cathéters mal positionnés alors qu'ils étaient interprétés comme étant en place à la radiographie en utilisant la méthode de la silhouette cardiaque. De plus, les cathéters bien positionnés à l'échographie avaient une dispersion large en regard des vertèbres thoracique puisqu'un cathéter en place pouvait être en regard de T6 à T11. La bonne position en regard de la vertèbre était évaluée à  $T8,6 \pm 2,1$  (16).

Dans une autre étude plus récente effectuée dans les services de Pédiatrie Néonatale et Réanimation du CHU de Dijon, incluant 80 nouveau-nés ayant nécessité la mise en place d'un cathéter, l'accord entre échographie et radiographie était fort puisque le coefficient de Cohen Kappa était de 0,753 [IC 95% : 0,610 – 0,896]. L'inconvénient de cette étude était que tous les types de cathéters étaient étudiés. Parmi les 80 cathéters analysés durant cette étude, il y'avait 21 KTVO, 52 cathéters épicutanéocave et sept cathéters sous claviers. Ceci pourrait expliquer les différences avec notre étude (17).

Plusieurs auteurs s'accordent à dire que la concordance échographie radiographie n'est pas parfaite

(6,7,16,18). Dans ce cas, si un cathéter est en mauvaise position, des complications pouvant parfois mettant en jeu le pronostic vital peuvent se produire (épanchement péricardique, thrombose veineuse, troubles du rythme...)(23-19). L'avantage de l'échographie est qu'elle permet de s'assurer que le KTVO est en place mais elle permet aussi de dépister une grande partie de ces complications à condition que l'opérateur soit expérimenté.

Dans notre étude nous avons pu détecter 20 KTVO qui ont secondairement migré et un seul cas de thrombose veineuse soit %1,25 des cas. Ce taux est relativement faible par rapport à celui rapporté dans la littérature (7,20,21). Ceci peut être expliqué par l'inexpérience de l'opérateur ou aux critères diagnostiques utilisés. D'où l'importance d'avoir une formation adéquate certifiante avant le repérage du bout du KTVO. En effet, plusieurs études ont confirmé l'amélioration de la performance de l'échographie et l'augmentation de l'adhérence des médecins à l'échographie après avoir reçu une formation (10,24). La question qui se pose est : « Quel examen radiographique utiliser en absence d'échographie ? ».

Dans la série de Greenberg M et al., tous les bouts de cathéters se projetant à la radiographie au niveau de T6 ou plus haut, étaient situés à l'échographie, dans le cœur. Ils étaient mal positionnés dans %82 des cas quand ils se projetaient en regard de T7 et bien situés dans 90 % des cas quand ils se projetaient en regard de T8 et T9. Tous ceux en regard de T9 étaient au niveau de la jonction VCI-OD. Les auteurs ont ainsi recommandé de considérer le cathéter « en bonne position » s'il était en regard de T8 et T9 (9). Hoellering et al. avaient comparé la méthode vertébrale et la méthode de la silhouette cardiaque dans le repérage du bout du KTVO. La méthode de la silhouette cardiaque s'est avérée être plus performante. En effet, avec cette méthode la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de %86 et %94. Alors que pour la méthode vertébrale, elles étaient de %61 et %74 en prenant pour zone cible T8 et T9. C'est pour cela que Hoellering a recommandé l'utilisation de la méthode de la silhouette cardiaque en absence d'échographe (6).

Notre étude serait la première dans la littérature à avoir étudié la performance de la méthode diaphragmatique. Cette méthode était fiable puisqu'elle avait la meilleure sensibilité dans notre étude et une spécificité de %88. De même la concordance avec l'échographie était la meilleure. La méthode diaphragmatique est intéressante mais d'autres études à plus grande échelle doivent être effectuées pour confirmer nos résultats et conclusions.

En ce qui concerne la méthode vertébrale, un cathéter bien positionné a une dispersion très large en regard des vertèbres (16,18,25). La position en regard de T9 nous paraît être la plus sûre. Mais, même avec cette position sa performance demeure faible. Nous ne recommandons pas l'utilisation de la méthode vertébrale seule.

Ainsi, nous recommandons d'utiliser la méthode de

la silhouette cardiaque en l'absence d'échographe puisque c'est la méthode ayant la meilleure performance et la meilleure valeur prédictive positive.

## CONCLUSION :

La mise en place d'un KTVO est une procédure très fréquente en néonatalogie. Quelques complications peuvent se produire en cas de malposition. C'est pour cela qu'il faut s'assurer du bon positionnement du KTVO idéalement à la jonction VCI-OD. Depuis la généralisation de l'utilisation de l'échographie, la radiographie s'est avérée être peu performante et peut maljuger la position du cathéter. C'est pour cela que nous recommandons l'utilisation de l'échographie puisqu'elle permet la visualisation directe du cathéter dans les structures vasculaires et anatomiques. De plus, sa réalisation est rapide et facile moyennant une formation adéquate. En l'absence d'échographe, la méthode de la silhouette cardiaque qui avait dans notre étude la meilleure spécificité et VPP devrait être utilisée.

## REFERENCES :

- [1] Nash P. Umbilical Catheters, Placement, and Complication Management: Journal of Infusion Nursing. nov 346:(6)29;2006-52.
- [2] Levit OL, Shabanova V, Bizzarro MJ. Umbilical catheter-associated complications in a level IV neonatal intensive care unit. J Perinatol. avr 573:(4)40;2020-80.
- [3] Goh S, Kan S, Bharadwaj S, Poon W. A review of umbilical venous catheter-related complications at a tertiary neonatal unit in Singapore. smedj. janv 29:(1)62;2021-33.
- [4] Mutlu M, Kucukalioglu Pariltan B, Aslan Y, Eyupoglu I, Kader S, Acar Akturk F. Comparison of methods and formulas used in umbilical venous catheter placement. Turk Pediatri Ars. 14 mars 35:(1)52;2017-42.
- [5] Verheij GH, te Pas AB, Smits-Wintjens VEJ, Šrámek A, Walther FJ, Lopriore E. Revised formula to determine the insertion length of umbilical vein catheters. Eur J Pediatr. août 1011:(8)172;2013-5.
- [6] Hoellering AB, Koorts PJ, Cartwright DW, Davies MW. Determination of Umbilical Venous Catheter Tip Position With Radiograph: Pediatric Critical Care Medicine. janv 56:(1)15;2014-61.
- [7] Franta J, Harabor A, Soraisham AS. Ultrasound assessment of umbilical venous catheter migration in preterm infants: a prospective study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. mai 3)102;2017):F251-5.
- [8] Franta J, Harabor A, Soraisham AS. Ultrasound assessment of umbilical venous catheter migration in preterm infants: a prospective study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. mai 3)102;2017):F251-5.

- [9] Alonso-Quintela P, Oulego-Erroz I, Rodriguez-Blanco S, Muñoz-Fontan M, Lapeña-López-de Armentia S, Rodriguez-Nuñez A. Location of the Central Venous Catheter Tip With Bedside Ultrasound in Young Children: Can We Eliminate the Need for Chest Radiography?\*. *Pediatric Critical Care Medicine*. nov 2015;16(9):e340-5.
- [10] Pulickal AS, Charlagorla PK, Tume SC, Chhabra M, Narula P, Nadroo AM. Superiority of targeted neonatal echocardiography for umbilical venous catheter tip localization: accuracy of a clinician performance model. *J Perinatol*. déc 2013;33(12):950-3.
- [11] Fleming SE, Kim JH. Ultrasound-guided umbilical catheter insertion in neonates. *J Perinatol*. mai 2011;31(5):344-9.
- [12] George L, Waldman JD, Cohen ML, Segall ML, Kirkpatrick SE, Turner SWm, et al. Umbilical vascular catheters: Localization by two-dimensional echocardiography/aortography. *Pediatr Cardiol*. sept 1982;2(3):237-43.
- [13] Nguyen J. Ultrasonography for Central Catheter Placement in the Neonatal Intensive Care Unit—A Review of Utility and Practicality. *Amer J Perinatol*. 21 déc 2015;33(06):525-30.
- [14] Arnts IJJ, Bullens LM, Groenewoud JMM, Liem KD. Comparison of Complication Rates Between Umbilical and Peripherally Inserted Central Venous Catheters in Newborns. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*. mars 2014;43(2):205-15.
- [15] Michel F, Brevaut-Malaty V, Pasquali R, Thomachot L, Vialet R, Hassid S, et al. Comparison of ultrasound and X-ray in determining the position of umbilical venous catheters. *Resuscitation*. juin 2012;83(6):705-9.
- [16] Ades A, Sable C, Cummings S, Cross R, Markle B, Martin G. Echocardiographic Evaluation of Umbilical Venous Catheter Placement. *J Perinatol*. 1 janv 2003;23(1):24-8.
- [17] Ausset E. Repérage échographique versus radiographique du positionnement des cathéters veineux centraux chez les nouveau-nés à terme et prématurés de moins de 28 jours [Thèse]. Médecine: Bourgogne; 2020. 38p.
- [18] Harabor A, Soraisham A. Rates of Intracardiac Umbilical Venous Catheter Placement in Neonates. *Journal of Ultrasound in Medicine*. sept 2014;33(9):1557-61.
- [19] Schwartz DS, Gettner PA, Konstantino MM, Bartley CL, Keller MS, Ehrenkranz RA, et al. Umbilical venous catheterization and the risk of portal vein thrombosis. *J Pediatr*. nov 1997;131(5):760-2.
- [20] H, Lee YS, Kim SH, Lee SK, Lim MK, Kim HS. Does Umbilical Vein Catheterization Lead to Portal Venous Thrombosis? Prospective US Evaluation in 100 Neonates. *Radiology*. juin 2001;219(3):645-50.
- [21] Sakha SH, Rafeey M, Tarzamani MK. Portal venous thrombosis after umbilical vein catheterization. *Indian J Gastroenterol*. 2007;26(6):283-4. [14] Arnts IJJ, Bullens LM, Groenewoud JMM,
- [22] Traen M, Schepens E, Laroche S, van Overmeire B. Cardiac tamponade and pericardial effusion due to venous umbilical catheterization. *Acta Paediatr*. mai 2005;94(5):626-8.
- [23] Nowlen TT, Rosenthal GL, Johnson GL, Tom DJ, Vargo TA. Pericardial effusion and tamponade in infants with central catheters. *Pediatrics*. juill 2002;110(1 Pt 1):137-42.
- [24] Rubortone SA, Costa S, Perri A, D'Andrea V, Veneto G, Barone G. Real-time ultrasound for tip location of umbilical venous catheter in neonates: a pre/post intervention study. *Ital J Pediatr*. déc 2021;47(1):68.
- [25] Greenberg M, Movahed H, Peterson B, Bejar R. Placement of umbilical venous catheters with use of bedside real-time ultrasonography. *The Journal of Pediatrics*. avr 1995;126(4):633-5.

# Atteinte cardiaque au cours du Syndrome inflammatoire multi-systémique associé au COVID 19 chez l'enfant : Corrélation avec les marqueurs biologiques

Hrizi.H <sup>(1,2)</sup>, Najjar. F <sup>(2)</sup>, Guedri. R <sup>(1,2)</sup>, Fitouri. Z <sup>(1,2)</sup>, Essaddam. L <sup>(1,2)</sup>, Ben Becher. S <sup>(1,2)</sup>

<sup>(1)</sup> Service de pédiatrie urgence et consultation (PUC), Hôpital Béchir Hamza des enfants de Tunis, Tunisie

<sup>(2)</sup> Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie.

## RÉSUMÉ :

Le syndrome inflammatoire multi systémique chez l'enfant (MIS-C) est une nouvelle maladie décrite dès avril 2020 suite à la pandémie de COVID 19. C'est une maladie grave caractérisée par un état d'hyperinflammation avec involution de plusieurs organes dont la plus grave est l'atteinte cardiaque. Nous avons mené une étude rétrospective mono centrique allant de mai 2020 jusqu'au décembre 2022 avec recensement de tous les cas de MIS-C hospitalisés dans notre service. Nous avons étudié les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des patients et nous avons comparé les taux des marqueurs biologiques de l'inflammation avec les données de l'échographie cardiaque. Nous avons recensé 24 patients atteints de MIS-C avec une moyenne d'âge de 5,6 ans +/- 2,5. Le sexe ratio était à 1,18. Quatorze malades étaient sans antécédents à l'admission soit 58,3 %. Le principal motif d'admission était la fièvre suivi par l'éruption cutanée chez 50 % de la population (24/12).

Une symptomatologie digestive était présente chez 24/19) % 79,2) des malades tandis que des signes cutanéomuqueux étaient présents chez 24/21) % 87,5). Tous nos patients avaient un syndrome inflammatoire biologique marqué. Les différentes anomalies échographiques étaient l'épanchement péricardique, la baisse de la fraction d'éjection du ventricule gauche et les anomalies des artères coronaires. L'étude analytique n'a pas montré de corrélation entre les taux des marqueurs biologiques de l'inflammation et les données échographiques.

**Mots clés :** MIS-C, COVID 19, Kawasaki, Inflammation, Myocardite, Epanchement péricardique

## ABSTRACT:

Multisystem inflammatory syndrome in children (MISC) is a new disease described as early as April 2020 following the COVID19- pandemic. It is a serious disease characterized by a state of hyperinflammation with involution of severalorgans, the most serious of which is cardiac damage. We conducted a retrospective mono-centric study from May 2020 to December 2022 with a census of all hospitalized MISC cases in our service. We studied the epidemiological, clinical, and laboratory characteristics of the patients and compared the levels of biological markers of inflammation with data from cardiac ultrasonography. We identified 24 patients with MISC with an average age of 5.6 years +/- 2.5. The sex ratio was 1.18. Fourteen patients had no history at admission. The main reason for admission was fever followed by rash in %50 of the population (24/12). Gastrointestinal symptoms and signs were present in 24/19) %79.2) of patients, while mucocutaneous signs were present in 24/21) %87.5). All of our patients had a marked biological inflammatory syndrome.

The different ultrasound abnormalities included pericardial effusion, decreased left ventricular ejection fraction and coronary artery abnormalities. The analytical study did not show a correlation between levels of biomarkers of inflammation and ultrasound data.

**Keywords:** MIS-C, COVID-19, Kawasaki, Inflammation, Myocarditis, Pericardial effusion

---

Corresponding author :

**Dr Houcem hrizi :**

E-mail: houcem.hrizi@fmt.utm.tn

## INTRODUCTION :

La pandémie de COVID 19 était responsable de plusieurs manifestations sévères chez l'adulte dont la plus importante était l'insuffisance respiratoire aiguë. Ces manifestations sévères touchaient moins les enfants au début de la pandémie [1]. Dès Mai 2020, une alerte provenant de l'Europe et l'Amérique de nord insistait sur une nouvelle maladie chez les enfants caractérisée par une inflammation excessive avec une involution de plusieurs organes. Cette maladie mimait des affections connues chez l'enfant comme la maladie de Kawasaki, le syndrome de choc toxique ou le syndrome d'activation macrophagique [2]. Ainsi, une définition de cette maladie était publiée en Mai 2020 par la U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et nommée Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) associé au COVID 19 (Annexe 1 [3]).

**Case Definition for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)**

- An individual aged <21 years presenting with fever<sup>1</sup>, laboratory evidence of inflammation<sup>2</sup>, and evidence of clinically severe illness requiring hospitalization, with multisystem (≥2) organ involvement (cardiac, renal, respiratory, hematologic, gastrointestinal, dermatologic or neurological); **AND**
- No alternative plausible diagnoses; **AND**
- Positive for current or recent SARS-CoV-2 infection by RT-PCR, serology, or antigen test; or COVID-19 exposure within the 4 weeks prior to the onset of symptoms

<sup>1</sup>Fever ≥38.0°C for ≥24 hours, or report of subjective fever lasting ≥24 hours  
<sup>2</sup>Including, but not limited to, one or more of the following: an elevated C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), fibrinogen, procalcitonin, d-dimer, ferritin, lactic acid dehydrogenase (LDH), or interleukin 6 (IL-6), elevated neutrophils, reduced lymphocytes and low albumin

**Additional comments**

- Some individuals may fulfill full or partial criteria for Kawasaki disease but should be reported if they meet the case definition for MIS-C
- Consider MIS-C in any pediatric death with evidence of SARS-CoV-2 infection

**Annexe1:** Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).

Parmi les défaillances d'organe causées par ce syndrome, l'atteinte cardiaque fait toute la gravité du tableau avec différentes présentations cliniques à savoir la myocardite aiguë, le choc cardiogénique avec diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et rarement une péricardite ou une dilatation des artères coronaires [4].

L'objectif de cette étude était de rechercher une corrélation entre les données de l'échographie cardiaque et les marqueurs biologiques de l'inflammation.

## METHODES :

Nous avons mené une étude rétrospective mono centrique au sein du service (pédiatrie urgence et consultation) de l'hôpital Béchir Hamza de Tunis. Nous avons recensé tous les cas de MIS-C hospitalisés au sein de notre service sur une période allant de mai 2020 jusqu'au décembre 2022. Le diagnostic de MIS-C a été porté chez ces enfants selon

les critères de l'organisation mondiale de la santé (OMS) et la CDC.

Tous les patients ont fait une recherche du virus SARS COV2 par polymérase chain reaction (PCR), une recherche qualitative des anticorps anti nucléocapside protéique du SARS COV 2 et une recherche d'un cas de SARS COV 2 confirmé dans l'entourage. Nous avons retenu l'infection à SARS COV 2 si l'une de ces méthodes suscitée est positive.

Le dosage des marqueurs de l'inflammation a été fait à l'admission des patients et les normes prises en compte étaient celles des laboratoires de biochimie et d'hématologie de notre hôpital.

L'échographie cardiaque a été faite par un cardiopédiatre expérimenté avec utilisation des modes 2D, mode M, et doppler couleur. L'évaluation échographique a comporté la mesure de la FEVG, la mesure du diamètre des artères coronaires avec calcul du Z-score, la recherche d'une régurgitation mitrale, d'un trouble de la kinésie ventriculaire ou d'un épanchement péricardique.

On a divisé notre population d'étude en deux groupes : ceux avec anomalies à l'échographie cardiaque et ceux avec une échographie cardiaque normale et nous avons comparé chez les deux groupes le taux des différents marqueurs de l'inflammation..

## RESULTATS :

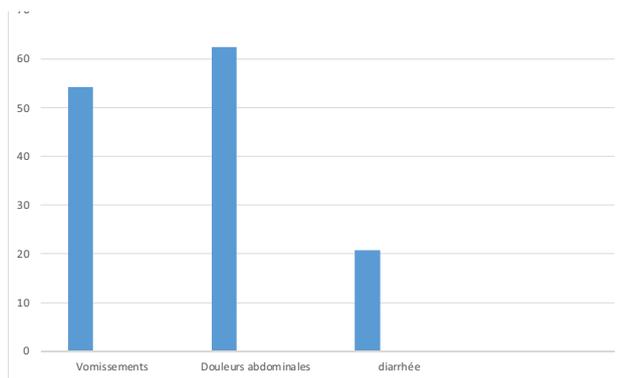
Nous avons recensé 24 patients atteints de MIS-C pendant la période d'étude. La moyenne d'âge était de 5,6 ans +/- 2,5. Le sexe ratio était à 1,18. Quatorze malades étaient sans antécédents à l'admission soit 58,3 %. Le principal motif d'admission était la fièvre présente chez tous les patients suivi par l'éruption cutanée chez 50 % de la population (12/24). La moyenne de température à l'admission était à 38,5 +/- 1. Le tableau I exprime les différents signes cliniques signalés à l'examen initial.

**Tableau I :** Signes cliniques associés à la fièvre à l'examen initial

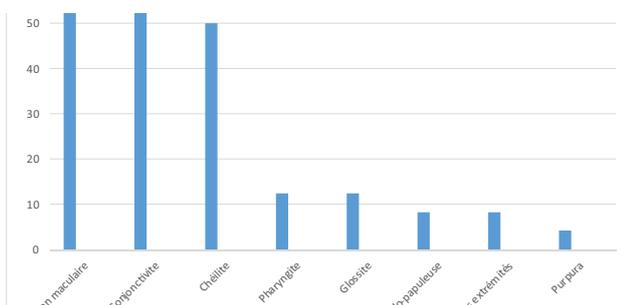
	Effectif	Pourcentage
<b>Signes digestifs</b>	<b>19</b>	<b>79,2</b>
<b>Signes cutanéomuqueux</b>	<b>21</b>	<b>87,5</b>
<b>méningisme</b>	<b>2</b>	<b>8,3</b>
<b>Insuffisance cardiaque</b>	<b>2</b>	<b>8,3</b>
<b>Arthrite périphérique</b>	<b>1</b>	<b>4,2</b>
<b>Signes respiratoires (polypnée avec signes de lutte)</b>	<b>1</b>	<b>4,2</b>

Une symptomatologie digestive était présente chez 79,2 % (19/24) des malades tandis que des signes cutanéomuqueux étaient présents chez 87,5 % (21/24). Les différents types des signes digestifs

et cutanéomuqueux sont présentés respectivement sur les figures 1 et 2.



**Figure 1 :** Différents types des manifestations digestive



**Figure 2 :** Différents types des manifestations cutanéomuqueuses

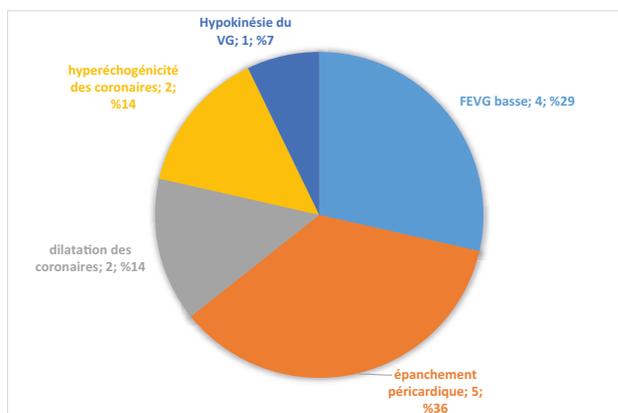
La moyenne de la pression artérielle systolique (PAS) était à 9,6 cmHg +/- 1 et la moyenne de la pression artérielle diastolique (PAD) était à 5,9 cmHg +/- 0,9. Le rythme cardiaque était accéléré chez 91,6 % des patients (24/22).

Les résultats des différents examens biologiques sont résumés dans le tableau II.

**Tableau II :** Résultats des examens biologiques

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
GB (E/mm3)	24	4740	40250	14603,33	9845,241
PNN (E/mm3)	24	2230	38280	12121,00	9688,336
LY (E/mm3)	24	320	4490	1385,46	986,105
Hb (g/dl)	23	6,5	13,0	10,565	1,4503
Plq (/µl)	23	90000	522000	238956,52	125156,076
CRP (mg/l)	24	29,0	419,0	192,283	116,2537
VS (mm 1re heure)	18	20	125	76,17	28,237
TP (%)	19	61,0	100,0	82,874	11,9622
ASAT (UI/l)	23	16,2	232,0	52,991	46,0931
ALAT (UI/l)	23	10,5	293,6	54,735	64,6579
Urée (mmol/l)	23	2,2	23,0	5,435	4,5863
Créat (µmol/L)	22	17	80	35,77	15,043
Na+ (mmol/l)	23	123,4	141,0	131,148	3,9672
Ka+ (mmol/l)	23	3,28	5,77	4,0257	,55294
LDH (UI/l)	18	177	791	356,00	145,394
Troponine (pg/ml)	15	0	87,0	27,213	32,8348
PROBNP (ng/l)	12	21	18175	2587,92	5125,026
DDimeres (µg/l)	23	390	20780	23	4512,566

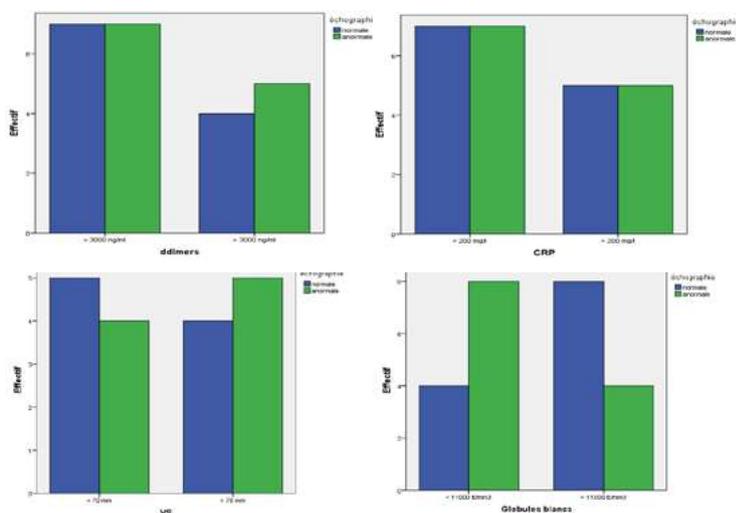
GB : globules blancs ; PNN : polynucléaires neutrophiles ; LY : lymphocytes ; Hb : hémoglobine ; Plq : plaquettes ; CRP : protéine réactive C ; VS : vitesse de sédimentation ; TP : taux de prothrombine ; ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; CREAT: créatininémie ; Na+ : natrémie ; K+ : kaliémie ; LDH : lactate déshydrogénase ; BNP : brain natriuretic peptid



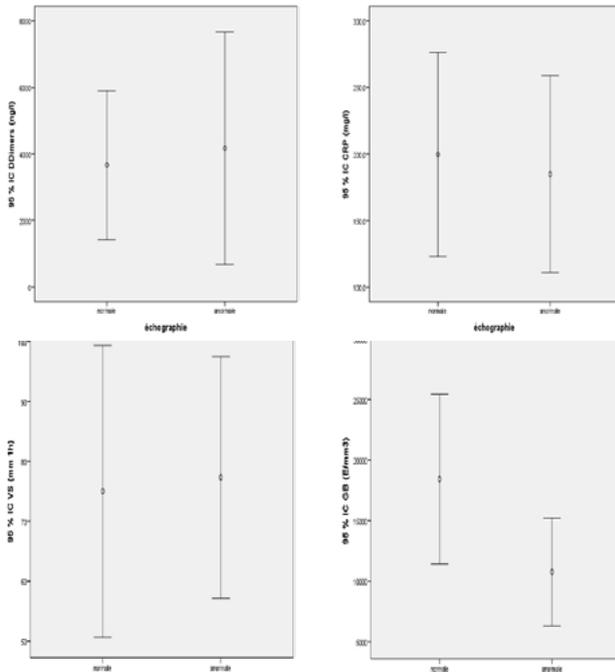
**Figure 3 :** différentes anomalies échographiques

Tous les patients ont été traités par des immunoglobulines polyvalentes à la dose de 2g/kg en intraveineux avec des corticoïdes par voie intraveineuse pendant 3jours puis relais per os après bonne évolution. Tous les patients ont été mis sous antiagrégant plaquettaire. Une anticoagulation a été mise chez 29.2 % des patients (24/7). Les inotropes positifs étaient indiqués dans trois cas soit 12.5 % dont un seul patient a nécessité le transfert en réanimation. Aucun décès n'a été notifié dans notre population.

Nous avons comparé les 2 groupes (MIS-C avec atteinte échographique et MIS-C sans atteinte échographique) selon les résultats des marqueurs biologiques de l'inflammation à savoir la VS, la CRP, le taux des GB et le taux des DDimères. Les figures 4 et 5 montrent la présentation des résultats échographiques selon ces différents marqueurs biologiques



**Figure 4 :** Résultats échographiques selon les différents marqueurs biologiques



**Figure 5 :** Résultats échographiques selon les valeurs des différents marqueurs biologiques

La recherche d'une corrélation entre les anomalies échographiques et les examens biologiques a été faite par le test Khi-deux dont les résultats sont exprimés sur le Tableau III.

**Tableau III :** Evaluation des corrélations entre les marqueurs de l'inflammation et les données échographiques

		Echographie	Echographie	Echographie
		normale	anormale	deux
		(Effectif)	(Effectif)	P value
CRP (mg/l)	< 200	7	7	0,66
	> 200	5	5	
VS (mm/h)	< 70	5	4	0,5
	> 70	4	5	
DDimères (ug/l)	< 3000	7	7	0,56
	> 3000	4	5	
GB (E/mm3)	< 11000	4	8	0,11
	> 11000	8	4	

## DISCUSSION :

Le MIS-C post COVID 19 est caractérisé par un état d'hyperinflammation donnant une atteinte multiviscérale sévère. Il s'agit plutôt d'une réponse immune acquise plutôt qu'une invasion virale directe. Il a été décrit comme un syndrome de Kawasaki-Like devant les similitudes des deux présentations cliniques [5]. Néanmoins, certaines différences ont été notées entre les deux entités à savoir la tranche d'âge plus jeune lors d'une maladie de Kawasaki classique (< 5 ans [6]), l'incidence plus élevée de l'involution cardiaque et la présence de caractéristiques du syndrome d'activation macrophagique au cours du MIS-C [7].

Malgré que 58 % de nos patients étaient âgés de plus de 5 ans, notre population était plus jeune par rapport à la médiane d'âge décrite dans la littérature [10-7,3 ans] [6]. La prédominance masculine était concordante

avec les études antérieures [6].

L'atteinte digestive au cours du MIS-C est parmi les plus fréquentes des atteintes viscérales. Elle représente dans notre série 79,2 %, une fréquence proche de celle décrite par Miller et al à [8] % 84,1. Au début de la maladie, elle peut mimer une infection digestive bactérienne ou une maladie inflammatoire chronique de l'intestin [8]. Le MIS-C diffère de ces derniers diagnostics par les autres atteintes associées et l'importance du syndrome inflammatoire biologique. L'atteinte cutanéomuqueuse, notée la plus fréquente dans notre série, représente 74 % selon Naka et al [9]. Les types de manifestations les plus fréquentes sont la conjonctivite et l'éruption cutanée généralisée non spécifique. Cette atteinte cutanée peut faire discuter comme diagnostic différentiel : le syndrome de Stevens Johnson, un drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), un syndrome de choc toxique ou une infection virale [9].

Pour les manifestations cardiaques, le MIS-C diffère du syndrome de Kawasaki par la rareté de la dilatation des artères coronaires et la fréquence élevée de l'atteinte myocardique. Matsubara et al décrivent une fréquence de 85 % de choc cardiogénique dans sa série de MIS-C avec des anomalies de la fonction du ventricule gauche à l'échographie [10] tandis que Son et al décrivent dans leur série 47 % des cas de MIS-C avec état de choc cardiogénique, %41 des cas avec une dysfonction systolique du ventricule gauche et 12 % avec anomalies des artères coronaires [11]. La cohorte britannique de Ramcharan et al a objectivée 100 % d'involution cardiaque chez les patients atteints de MIS-C avec 87 % de régurgitation valvulaire mitrale et/ou tricuspide et 53,3 % d'épanchement péricardique [1]. L'électrocardiogramme peut montrer des anomalies type allongement de l'espace PR ou bloc auriculo-ventriculaire (BAV), altérations du segment ST ou de l'onde T. Les patients atteints de MIS-C, comme lors d'une infection à COVID 19, présentent une activation importante de l'inflammation et de la coagulation [12]. Cette activation est illustrée par les taux élevés de biomarqueurs comme les DDimères témoignant d'une lésion endothéliale avec risque de thrombose et L'interleukine 6 si elle était dosée expliquant l'atteinte multiviscérale [13].

Notre étude a objectivée 50 % d'anomalies échographiques chez nos patients atteints de MIS-C, un taux bas par rapport à ceux rapportés dans la littérature [14]. Nous pouvons expliquer cette constatation par le fait que certaines atteintes myocardiques ne peuvent être objectivées que par l'échographie 3D. Malgré l'élévation importante des marqueurs de l'inflammation notamment la VS, la CRP, le taux des GB et le taux des DDimères chez nos patients, nous n'avons pas objectivé de relation statistiquement significative entre cette élévation et les anomalies échographiques tout comme décrit par Kavurt [14]. Par contre, des taux élevés des enzymes cardiaques notamment la troponine et le Pro BNP ainsi que celui de la ferritinémie avaient une relation statistiquement significative avec une FEVG basse à l'échographie [14].

## LIMITES :

Notre étude n'était pas assez grande pour mieux étudier la corrélation entre les biomarqueurs de l'inflammation et les données échographiques. Les enzymes cardiaques comme la troponine et le Pro BNP n'étaient pas faisables chez tous nos patients car non praticables à notre hôpital. L'échographie 2D et mode M peut sous-estimer certaines atteintes myocardiques fréquentes au cours du MIS-C.

## CONCLUSION:

Le MIS-C est caractérisé par un orage cytokinique important exprimé par des taux très élevés des biomarqueurs de l'inflammation. Parmi les involutions d'organe, l'atteinte cardiaque, aussi fréquente, reste l'atteinte la plus grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital de ces enfants. Nos résultats ont montré que l'atteinte cardiaque la plus fréquente était l'épanchement péricardique suivie par la baisse de la FEVG et les anomalies des artères coronaires. Nous n'avons pas objectivé de corrélation entre le taux des marqueurs biologiques de l'inflammation et les anomalies trouvées à l'échographie cardiaque. Des études plus larges, multicentriques et prospectives sont nécessaires pour mieux étudier les facteurs de risque de l'atteinte cardiaque au cours du MIS-C pour améliorer la prise en charge de cette pathologie grave.

## DECLARATIONS:

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt. L'étude était approuvée par le comité d'éthique de l'hôpital. Un consentement pour l'utilisation des données cliniques et biologiques des patients a été obtenu des parents.

## REFERENCES:

- [ 1 ] Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV2- (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol.* oct 1391:(7)41;2020-401.
- [ 2 ] Jhaveri S, Ahluwalia N, Kaushik S, Trachtman R, Kowalsky S, Aydin S, et al. Longitudinal Echocardiographic Assessment of Coronary Arteries and Left Ventricular Function following Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *J Pediatr.* janv 293-228:290;2021.e1.
- [ 3 ] Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 14 août 1074:(32)69;2020-80.
- [ 4 ] Lee WH, Rubin JW, Huggins MP. Clinical evaluation of priming solutions for pump oxygenator perfusion. *Ann Thorac Surg.* mai 529:(5)19;1975-36.
- [ 5 ] Gottlieb M, Bridwell R, Ravera J, Long B. Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID19-. *Am J Emerg Med.* nov 49:148;2021-52.
- [ 6 ] Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME, Chow EJ, Koumans EH, Bryant B, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *J Pediatr.* nov 54-226:45;2020.e1.
- [ 7 ] Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 23 juill 334:(4)383;2020-46.
- [ 8 ] Miller J, Cantor A, Zachariah P, Ahn D, Martinez M, Margolis KG. Gastrointestinal Symptoms as a Major Presentation Component of a Novel Multisystem Inflammatory Syndrome in Children That Is Related to Coronavirus Disease 2019: A Single Center Experience of 44 Cases. *Gastroenterology.* oct 1574-1571:(4)159;2020.e2.
- [ 9 ] Naka F, Melnick L, Gorelik M, Morel KD. A dermatologic perspective on multisystem inflammatory syndrome in children. *Clin Dermatol.* 337:(2)39;2021-43.
- [ 10 ] Matsubara D, Kauffman HL, Wang Y, Calderon-Anyosa R, Nadaraj S, Elias MD, et al. Echocardiographic Findings in Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID19- in the United States. *J Am Coll Cardiol.* oct 1947:(17)76;2020-61.
- [ 11 ] Son MBF, Murray N, Friedman K, Young CC, Newhams MM, Feldstein LR, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - Initial Therapy and Outcomes. *N Engl J Med.* 1 juill 23:(1)385;2021-34.
- [ 12 ] Cirks BT, Geracht JC, Jones OY, May JW, Mikita CP, Rajnik M, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children during the COVID19- Pandemic: A Case Report on Managing the Hyperinflammation. *Mil Med.* 30 janv 1)186;2021-2):e270-6.
- [ 13 ] Hennon TR, Yu KOA, Penque MD, Abdul-Aziz R, Chang AC, McGreevy MB, et al. COVID19-associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; revisiting the Western New York approach as the pandemic evolves. *Prog Pediatr Cardiol.* sept 62:101407;2021.
- [ 14 ] Kavurt AV, Bağrul D, Gül AEK, Özdemiroğlu N, Ece İ, Çetin İİ, et al. Echocardiographic Findings and Correlation with Laboratory Values in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID19-. *Pediatr Cardiol.* févr 413:(2)43;2022-25. Managing the Hyperinflammation. *Mil Med.* 30 janv 1)186;2021-2):e270-6.

# Troubles du développement sexuel chez l'enfant tunisien : 15 ans d'expérience d'un service d'endocrinologie pédiatrique

Essaddam. L <sup>(1,2)</sup>, Jendoubi. J <sup>(1,2)</sup>, Hrizi. H <sup>(1,2)</sup>, Guedri. R <sup>(1,2)</sup>, Fitouri. Z <sup>(1,2)</sup>, Ben Becher. S <sup>(1,2)</sup>

<sup>(1)</sup> Service de pédiatrie, urgences et consultations-Hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis

<sup>(2)</sup> Faculté de Médecine de Tunis-Université Tunis El Manar

## RÉSUMÉ :

Les troubles de la différenciation sexuelle (TDS) chez l'enfant ont été peu étudiés en Tunisie. L'objectif de notre travail était de décrire les caractéristiques cliniques et les diagnostics étiologiques chez les enfants suivis pour TDS au service de pédiatrie urgences et consultations à l'hôpital Béchir Hamza. Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective examinant les dossiers de tous les patients diagnostiqués avec TDS à l'unité d'endocrinologie pédiatrique de l'hôpital d'enfants Béchir Hamza en Tunisie. Ce travail a intéressé une période de 15 ans (2020-2005).

Quarante-cinq cas ont été inclus dans l'étude. 19 patients avaient comme caryotype un « 46, XX DSD » et 20 avaient un « 46, XY DSD ». «Sex chromosome DSD» a été identifié chez six enfants. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 2,4 ans. Une consanguinité a été rapportée chez 16 patients (%35).

La circonstance de découverte la plus fréquente était des organes génitaux « ambigus », qui étaient présents chez 76 % des patients.

L'hyperplasie congénitale des surrénales était la cause sous-jacente la plus fréquente de 46, XX DSD (n = 15). Sept (16 %) enfants ont dû changer de sexe.

Des chirurgies correctives ont été réalisées chez vingt patients.

La prise en charge des enfants atteints de TDS nécessite une équipe multidisciplinaire pour le diagnostic, le traitement médical, chirurgical, le conseil génétique et l'accompagnement psychosocial de ces patients. Il est toujours nécessaire de former les équipes médicales et paramédicales et les étudiants en médecine pour un diagnostic précoce.

**Mots clés :** enfants ; troubles du développement sexuel ; Tunisie

## ABSTRACT :

The aim of this study was to describe clinical characteristics and aetiological diagnosis in children with disorders of sex development (DSD) presenting to the emergency and consultations pediatric service of Béchir Hamza hospital.

This is a retrospective descriptive study reviewing the records of all patients diagnosed with DSD at the Paediatric Endocrine Unit in Tunisia Béchir Hamza children hospital. This work interested a period of 15 years (2020-2005).

Forty-five cases were included in the study. The investigations showed that 19 had "46, XX DSD" and 20 had "46, XY DSD". "Sex chromosome DSD" was identified in six. The mean age at the time of diagnosis was 2.4 years. Consanguinity was reported in 16 patients (%35).

The most common presenting symptom was "ambiguous" genitalia, which was present in 76 % of patients. Congenital adrenal hyperplasia was the most frequent underlying cause of 46, XX DSD (n=15). Six patients with 46, XY DSD had gonadal dysgenesis and all patients with sex chromosome DSD had mixed gonadal dysgenesis. Seven (16 %) children needed sex reassignment.

Corrective surgeries were performed in twenty patients.

Management of children with DSD requires a multidisciplinary team for the diagnosis, medical, surgical treatment, genetic counselling, and psychosocial support of these patients.

There is always a need to train health care workers and medical students for early diagnosis.

**Keywords :** children; disorders of sex development; Tunisia.

---

Corresponding author :

**Dr Jihne Jendoubi :**

E-mail: Jihne.jendoubi@yahoo.com

## Introduction :

Les TDS sont des affections congénitales avec un développement atypique du sexe chromosomique, gonadique ou anatomique [1].

L'incidence de cette pathologie est estimée à 1:4500 à 1:5000 naissances vivantes [2]. Naître avec un TDS constitue une urgence médicale et psychologique qui nécessite une prise en charge par un expert [3].

La prise en charge de ces patients nécessite une équipe multidisciplinaire composée d'un endocrinologue pédiatre, d'un chirurgien, d'un radiologue, d'un pédopsychiatre et d'un généticien.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude s'intéressant aux TDS dans la population pédiatrique.

## PATIENTS ET MÉTHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective de tous les cas de TDS qui se sont présentés entre l'âge néonatal et 18 ans au service de pédiatrie urgences et consultations de l'hôpital Béchir Hamza de 2005 à 2020. Nous avons inclus les patients avec un diagnostic clinique de TDS posé par le pédiatre endocrinologue et confirmé par la biochimie, les analyses génétiques et/ou l'histologie.

Les patients présentant des malformations congénitales telles que le syndrome de Turner, le syndrome de Klinefelter ou l'extrophie de la vessie ont été exclus.

A partir des dossiers, nous avons collectés les informations suivantes : les antécédents prénataux, la consanguinité, les cas familiaux similaires, l'âge de constatation du TDS, la présentation clinique, les résultats des investigations paracliniques, le sexe d'élevage et la prise en charge thérapeutique.

Le degré de virilisation externe a été évalué selon le score Prader pour le groupe 46, XX DSD, le score de masculinisation externe (EMS) a été utilisé pour les groupes 46, XY DSD et « sex chromosome DSD »

Les dosages biochimiques et hormonaux de l'axe gonadique hypothalamo-hypophysaire, y compris les gonadotrophines, la -17hydroxyprogestérone (-17OHP), la déhydroépiandrostendione (DHEA-S), l'androstènedione (A), la testostérone (T) et l'œstradiol (E2) ont été inclus dans la base des données. Le test de stimulation de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) (protocole court) a été effectué pour identifier le fonctionnement du tissu testiculaire lorsque cela était indiqué.

La T a été mesurée au départ et après 3 jours d'injections intramusculaires consécutives de l'hCG. La réponse T à l'hCG était normale si le niveau augmentait à plus de deux fois le niveau de la T de base ou au-dessus de la limite supérieure des niveaux T prépubères, selon l'âge du patient [4].

Le caryotype et les résultats de l'analyse par hybridation in situ en fluorescence (FISH) pour le gène SRY ont été également enregistrés.

Une échographie et/ou une imagerie par résonance magnétique ont été réalisées pour rechercher des structures müllériennes, des ovaires et des testi-

cules non descendus. Une laparoscopie et une gynétopographie ont été effectuées au besoin.

Les patients atteints de TDS ont été répartis en trois groupes génotypiques en fonction de leurs caryotypes : 46 XX DSD, 46, XY DSD et « sex chromosome DSD ».

L'orientation du diagnostic étiologique en fonction des données cliniques et paracliniques s'est appuyée sur les recommandations du Royaume-Uni pour l'évaluation des TDS [5].

Des études de biologie moléculaire ont été réalisées lorsque cela était possible. Les analyses de biologie moléculaire ont été réalisées à titre gracieux au laboratoire de biochimie-hormonologie de l'hôpital Robert Debré, au laboratoire d'hormonologie de l'hôpital Bicêtre et au laboratoire de biologie médicale multi site du CHU de Lyon.

Les données ont été saisies et analysées au moyen du logiciel SPSS version 26.

Nous avons conduit une étude descriptive avec le calcul des fréquences absolues pour les variables qualitatives et le calcul des moyennes pour les variables quantitatives.

Nous avons également conduit une étude analytique, en comparant des effectifs et des moyennes. Les tests statistiques suivants utilisés étaient :

- Le test exact bilatéral de Fisher et le test de khi deux pour la comparaison d'effectifs

- Le test non paramétrique de Mann et Whitney, le test Kruskal Wallis et le test T de Student pour la comparaison des moyennes.

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

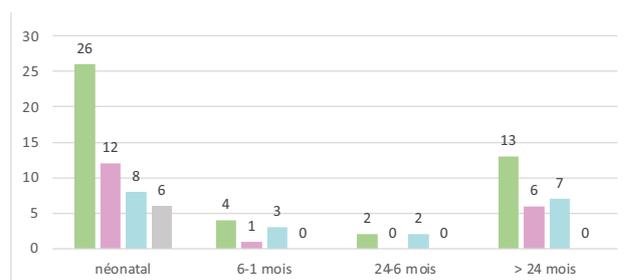
Le comité d'éthique de l'hôpital d'enfants Béchir Hamza a donné son accord pour effectuer l'étude en février 2021.

## RÉSULTATS :

**Âge :** l'âge au moment de la constatation des TDS parmi les 45 patients variait de la période néonatale à 15 ans. La majorité des enfants (69 %) étaient âgés de six mois et moins.

L'âge moyen était de 29 mois (29 mois pour le groupe 46, XX DSD, 38 mois pour le groupe 46, XY DSD et un mois pour le groupe « sex chromosome DSD »). L'âge médian de découverte de ce trouble était d'un mois pour les trois groupes TDS.

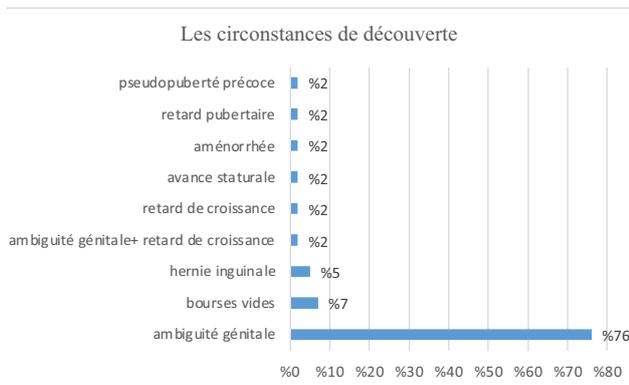
L'âge de constatation selon les tranches d'âge est représenté dans la figure 1.



**Figure 1 :** Age de constatation des anomalies de la différenciation sexuelle

**Circonstances de découverte :** La circonstance de découverte la plus fréquente était des organes génitaux ambigus, présente chez 76) 34 %) patients. D'autres modes de révélation impliquant les organes génitaux externes (bourse vide et hernie inguinale bilatérale), la croissance (avance ou retard) et la puberté (retard pubertaire, aménorrhée) ont été notés (figure 2).

Les différentes circonstances de découverte sont représentées dans la figure 2.



**Figure 2 :** Les circonstances de découverte des troubles de la différenciation sexuelle

**Antécédents familiaux :** À l'exception d'un enfant adopté, une consanguinité parentale a été rapportée chez 16 patients (11) (% 35 cas (58 %) dans le groupe 46, XX DSD et cinq cas dans le groupe 46, XY DSD).

Aucune différence significative n'a été notée lors de la comparaison du taux de consanguinité entre les groupes TDS ( $p = 0,159$ ).

Des cas similaires dans la famille ont été retrouvés dans 12 cas (28 %) : il s'agissait d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) (n=4), d'organes génitaux ambigus (n=4), de cas d'insuffisance surrénalienne (n=2), changement de sexe (n=1) et masculinisation précoce (n=1).

**Diagnostiques étiologiques :** Parmi tous les patients, six avaient un diagnostic de dysgénésie gonadique mixte.

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) était le diagnostic étiologique chez 15 patients du groupe 46, XX DSD (13 avec un déficit en -21hydroxylase et trois avec un déficit en -11hydroxylase). Les quatre autres patients du même groupe avaient un TDS de cause non surrénalienne (deux frères et sœurs avaient un déficit en aromatase, un avait un DSD ovotesticulaire et un sans diagnostic étiologique jusqu'au là).

Parmi les 20 patients du groupe 46, XY DSD, sept avaient des troubles du développement gonadique (cinq avec dysgénésie gonadique partielle, un avec dysgénésie gonadique complète et un avec une régression gonadique). Les autres patients présentaient un défaut de biosynthèse des androgènes (n = 2) (déficit en -17hydroxystéroïde déshydrogénase et déficit en 5 alpha réductase), un défaut d'action

des androgènes (n = 1) et un déficit en 20-17 lyase, 17 hydroxylase (n = 1). Six cas n'ont pas de diagnostic étiologique et trois cas ont été suspectés d'avoir un défaut d'action des androgènes, mais ils font toujours l'objet d'investigations.

### Investigations :

Tous les patients ont eu un caryotype. Vingt enfants avaient comme caryotype un 46 ; XY et 19 avaient un 46, XX. Il y avait six patients avec un caryotype en mosaïque.

Quarante-trois patients (96 %) ont eu une échographie abdomino-pelvienne.

Une hypertrophie surrénalienne a été notée chez trois enfants atteints d'HCS par déficit en -21hydroxylase (n = 2) et en -11bêta hydroxylase (n = 1). Une imagerie par résonance magnétique pelvienne a été réalisée dans six cas (%13), une génitographie a été réalisée dans 21 cas (%47) tandis que huit patients (%18) ont eu une laparoscopie dans le cadre des investigations radiologiques.

L'histologie des gonades a été réalisée pour quatre patients (deux patients avec dysgénésie testiculaire, un patient avec dysgénésie gonadique mixte et un avec DSD ovotesticulaire).

Nous avons eu l'opportunité d'avoir des résultats d'analyses génétiques chez dix patients (tableau I).

**Tableau I :** Résultats des études moléculaires

Groupe TDS	Diagnostic étiologique	Etude moléculaire
Patients 46, XX DSD n=19	HCS par déficit en 21 hydroxylase (n=2)	1/Homozygote pour la mutation R483w dans l'exon 10 du gène CYP21A2 2/Homozygote pour une large lésion du gène CYP21A2
	HCS par déficit en 11 bêta hydroxylase (n=1)	Homozygote pour une mutation du gène CYP11B1
	Déficit en aromatase (n=2)	1/Variant probablement pathogène NM0312262-CYP19A1 : C : 1123 C > T ou p Arg. 375 CYS à l'état homozygote 2/présence d'un variant probablement pathogène à l'état homozygote du gène CYP19A1 variant NM0312262- CYP19A1 : C : 1123 C > T +probablement porteur à l'état hétérozygote de 2 variantes du gène NR5A1 situés sur le même allèle les variantes NM- 0049595 (NR5A1) :C368 G>C et 0049595 NM _ (NR5A1) C 386 C > T
	HCS par déficit en 20-17 lyases, 17 alpha hydroxylase (n =1)	Mutation pathogène de CYP17A1 hétérozygote NM_000102 c.230_206 del
Patient 46, XY DSD n=20	Dysgénésie gonadique (n=2)	1/Délétion d'un nucléotide hétérozygote de la séquence codante de NR5A1 entraînant un décalage du cadre de la lecture NM_004959 c.614delC <b>Délétion jamais décrite</b>
	Déficit en 5 alpha réductase (n=1)	2/Variant hétérozygote du gène NR5A1 NM_004959 c.251 G>A NM_000348.4 : c 619A > c Variant non décrit auparavant
	Insensibilité aux androgènes (n=1)	Variant probablement pathogène du gène AR à l'état hémizygotique NM_000044.4(AR) :c.2-2174A> G Variant non décrit auparavant

HCS : hyperplasie congénitale des surrénales

**Sexe d'élevage :** Vingt-quatre (%53) patients ont été élevés comme filles, tandis que (%47) 21) ont été élevés comme garçons et ceci selon la décision de l'équipe multidisciplinaire. Cette équipe a pris en compte le diagnostic supposé et a essayé de faire correspondre l'attribution du sexe au sexe chromosomique et gonadique du patient lorsque cela était

possible, tout en essayant d'anticiper le développement pubertaire et la fertilité ultérieurement. Après discussion, les parents ou le patient, lorsque cela était possible, ont pris la décision finale.

Sept patients (16 %) ont eu un changement du sexe suite au diagnostic final. Parmi ces patients, cinq ont eu un changement du sexe d'élevage du sexe féminin au sexe masculin tandis que deux ont eu un changement du sexe d'élevage du sexe masculin au sexe féminin.

Deux patients, dont le sexe était initialement indéterminé, ont été élevés comme garçons.

Deux changements du sexe d'élevage ont intéressés le groupe 46, XX, DSD, deux dans le groupe « sec chromosome DSD » et trois dans le groupe 46, DSD XY. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative lors de la comparaison du changement du sexe d'élevage selon le groupe DSD ( $p = 0,404$ ). Parmi ceux réaffectés du sexe féminin au sexe masculin, les diagnostics comprenaient une dysgénésie testiculaire ( $n = 3$ ) et une dysgénésie gonadique mixte ( $n = 2$ ).

Ceux réaffectés du sexe masculin au sexe féminin comprenaient un patient avec CAH et un avec un déficit en aromatase.

Les deux patients diagnostiqués avec un déficit en aromatase ont été élevés comme garçon et fille (tableau II).

**Tableau II :** Sexe d'élevage selon le diagnostic étiologique

Classification génotypique	Diagnostic étiologique	N	Sexe d'élevage					
			M au F	M au M	F au M	F au F	I au M	I au F
	HCS par déficit en 21 OH	12	1	1	0	10	0	
	HCS par déficit en 11 OH	3	0	1	0	2	0	
	DSD ovotesticulaire	1	0	0	0	1	0	
	Déficit en aromatase	2	1	1	0	0	0	
<b>46, XX DSD</b>	Indéterminé	1	0	0	0	1	0	
	Dysgénésie gonadique partielle	5	5	5	5	5	5	
	Dysgénésie gonadique complète	1	0	0	0	1	0	
	Régression gonadique	5	0	0	2	2	0	
	Défaut de synthèse des androgènes	2	0	0	2	2	0	
	Défaut d'action des androgènes	1	0	0	1	1	0	
	Déficit en 17,20 lyases, 17 $\alpha$ hydroxylase	1	0	0	1	1	0	
<b>46, XY DSD</b>	Indéterminé	6	0	0	1	1	0	
	Suspicion de défaut d'action des androgènes	3	0	2	1	1	0	
<b>Sex chromosome DSD</b>	Dysgénésie gonadique mixte	6	0	2	0	0	2	

HCS : hyperplasie congénitale des surrénales OH : hydroxylase F : féminin

M : masculin I : indéterminé

**Traitement :** Tous les patients atteints d'HCS étaient sous hydrocortisone. Ceux qui avaient un déficit en -21hydroxylase de moins de deux ans prenaient de la fludrocortisone.

Tous les patients atteints d'HCS due à un déficit en -21hydroxylase ont subi une génitoplastie féminisante sauf un patient dont les parents ont décidé de garder leur enfant élevé comme garçon.

Un patient atteint d'HCS due à un déficit en 11-hydroxylase, élevé comme garçon, a subi une hystérectomie. Les autres patientes suivies pour le même déficit enzymatique ont eu une génitoplastie féminisante.

Le patient atteint d'un déficit en aromatase, élevé comme garçon, a subi une ovariectomie et une hystérectomie. Sa sœur a subi une génitoplastie féminisante.

Six patients avec 46, XY DSD ont reçu de la testostérone topique dans le cadre du traitement.

Tous les patients avec 46, XY DSD et « sex chromosome DSD » ont subi une chirurgie de masculinisation à l'exception de quatre patients (diagnostiqués avec HCS par déficit : en 20-17 lyase, 17 hydroxylase et en 5 réductase, insensibilité aux androgènes et dysgénésie testiculaire).

## DISCUSSION :

Il existe peu de données publiées sur les TDS dans les pays en voie de développement, en particulier en Afrique du Nord. À notre connaissance, ce travail représente la première étude de patients atteints de TDS en Tunisie évaluant les caractéristiques cliniques et le diagnostic étiologique de TDS en utilisant le nouveau système de classification LWPES/ESPE.

Dans cette étude rétrospective, nous avons diagnostiqué 45 cas sur une période de 15 ans, dans une seule unité d'endocrinologie pédiatrique.

La prévalence des TDS dans la population générale tunisienne est inconnue.

Ainsi, nous devrions établir des registres dans notre pays, répertoriant les enfants nés avec des organes génitaux ambigus afin de mieux identifier l'incidence des TDS.

Dans le monde, il n'y a pas d'estimations claires du taux d'incidence des sujets présentant une « ambigüité » génitale à la naissance, mais il a été estimé à environ 1 sur 500 [4 à 6] [500 5]. Ces données proviennent d'études publiées principalement dans les pays occidentaux dans lesquels les taux de consanguinité sont plus faibles.

Dans les pays où la prévalence de la consanguinité est plus élevée, l'incidence des organes génitaux ambigus a été estimée à 1 naissance vivante sur 2 500 en Arabie saoudite [1], [7 naissance vivante sur 2 000 3 en Égypte [8] et 3,1 naissances vivantes sur 1 000 1 en Turquie [9].

Il y avait une grande variation dans l'âge de constatation des TDS chez les patients atteints. Dans l'ensemble, la majorité des enfants (69 %) ont été identifiés tôt, avant l'âge de six mois. D'autres études ont également rapporté une constatation précoce de ces anomalies chez la plupart des patients (42 % dans une étude sud-africaine [10] et 95 % dans une étude kenyane [11]).

L'âge médian de constatation des TDS chez les patients de notre cohorte (un mois) était plus précoce par rapport aux séries Amolo (trois mois) [11] et Ganie (10 mois) [10].

Dans notre étude, le retard diagnostique dans 31 % des cas s'expliquait par la méconnaissance des soignants de ces troubles constituant un sujet tabou dans notre contexte socioculturel.

Sur la base de la classification recommandée pour les TDS par la Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) et la Société européenne d'endocrinologie pédiatrique (ESPE), l'étiologie la plus courante des TDS dans notre cohorte était le groupe 46, XY DSD (45 %). La deuxième étiologie la plus fréquente était le groupe 46, XX DSD (42 %) et seulement 13 % des patients appartenait au groupe « sex chromosome DSD ». Comparés à d'autres études, ces résultats sont similaires à ceux d'Amolo et al. [12], Erdoğan [13] et Mazen et al. [14] où le premier groupe TDS est le 46, XY DSD.

Nos conclusions contrastent avec celles d'Abdullah et al. [3] et Sap et al [15] où la majorité des patients appartenait au groupe 46, XX DSD (respectivement 57 % et 51,25 %).

Dans le groupe 46, XY DSD, le diagnostic étiologique le plus fréquent était la dysgénésie gonadique suivie des troubles de la synthèse ou de l'action des androgènes. De même, la dysgénésie gonadique était le premier diagnostic étiologique parmi le groupe 46, XY DSD dans des études menées au Cameroun, en Chine et en Indonésie [17-15]. En revanche, les troubles de la synthèse ou de l'action des androgènes étaient plus fréquents que les dysgénésies gonadiques dans plusieurs autres études [18,19,10,8,3].

Le principal diagnostic étiologique dans le groupe 46, XX DSD était l'HCS avec 15 cas (79 %). Les autres diagnostics établis étaient le déficit en aromatasase (10 %) et la DSD ovotesticulaire (5 %).

Comme dans notre étude, l'HCS représentait le principal diagnostic étiologique du groupe 46, XX DSD dans de nombreuses séries [18-8,15,3,2].

La DSD ovotesticulaire n'a été retenue que dans un cas dans notre étude, mais dans d'autres séries africaines ce diagnostic était fréquent [10,15].

Les anomalies numériques des chromosomes sexuels sont prépondérantes [15,20,10]. Nos résultats sont en contraste avec ceux de Şentürk Pılan et al. où le groupe « sex chromosome DSD » était représenté par un seul patient atteint de dysgénésie gonadique mixte [18].

La différence de prévalence des diagnostics étiologiques dans les séries étudiées pourrait être due à des taux variables de consanguinité et d'endogamie. De plus, même dans les populations à forte consanguinité, la prévalence des diagnostics étiologiques n'est pas la même. Cela suggère que d'autres facteurs sont impliqués. L'hypothèse selon laquelle les perturbateurs endocriniens et les facteurs épigénétiques seraient incriminés dans la genèse des TDS a été évoquée dans d'autres études [21,22]. Cependant, ces facteurs n'ont pas été étudiés dans notre contexte.

Le diagnostic génétique a été établi dans 10 cas (22 %). L'HCS avec déficit en  $\alpha$ -17hydroxylase était

l'étiologie la plus fréquente parmi le groupe 46, XX DSD. Cependant, nous n'avons obtenu de confirmation par étude génétique que dans deux cas pour des raisons financières et non faisabilité en Tunisie depuis plusieurs années.

La mutation R483W trouvée à l'état homozygote dans notre étude a été décrite pour la première fois dans l'étude de Kharrat en [23] 2004. Conformément à notre cas, il s'agissait d'une mutation homozygote chez une fille atteinte d'HCS par déficit en  $\alpha$ -17hydroxylase avec un syndrome de perte de sel. Un déficit en aromatasase a été identifié chez deux patients : un frère et une sœur. Les deux patients avaient un score de Prader à cinq. Ils étaient homozygotes pour un seul changement de base à BP 1123 (C+T) dans l'exon IX du gène CYP19. Cette mutation faux-sens a entraîné une substitution de la cystéine à l'arginine de l'acide aminé 375 dans la séquence d'acides aminés de la protéine aromatasase P450.

Dans une revue systématique de la littérature sur les déficits en aromatasase publiée en juillet 2020 [24], la mutation R375C n'a été rapportée que chez deux patients dans une étude américaine [25]. Une sœur et un frère étaient porteurs homozygotes de cette anomalie génétique. La sœur était suivie depuis sa naissance pour « ambiguïté » génitale. Le frère (46 XY) avait une avancée staturale avec des proportions squelettiques eunuchoïdes. Il souffrait également de macroorchidie.

Par ailleurs, nous avons retrouvé dans notre étude des mutations décrites pour la première fois et responsables d'une dysgénésie gonadique, d'un déficit en 5 réductase et d'une insensibilité aux androgènes. Nous avons besoin d'études génétiques complémentaires pour mieux cerner les mutations responsables de TDS en Tunisie.

## CONCLUSIONS :

Les TDS ne constituent pas un diagnostic exceptionnel en Tunisie. Le groupe 46, XY DSD représente le diagnostic génotypique le plus fréquent dans notre série selon la classification LWPES/ESPE suivi du groupe 46, XX DSD et enfin le groupe « sex chromosome DSD ». L'HCS et la dysgénésie gonadique sont les étiologies les plus fréquentes dans notre étude.

La prise en charge des enfants atteints de TDS nécessite une équipe multidisciplinaire pour le diagnostic, le traitement médical, chirurgical, le conseil génétique et l'accompagnement psychosocial de ces patients. Dans un pays en voie de développement tel que le nôtre, il existe de nombreuses difficultés dans le diagnostic et la prise en charge en raison des conditions financières et socioculturelles. Par ailleurs, il est toujours nécessaire de former les équipes médicales et paramédicales et les étudiants en médecine pour assurer un diagnostic précoce de ces anomalies.

## RÉFÉRENCES :

- [1] Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol.* 62 148:(3)2;2006.
- [2] Thyen U, Lanz K, Holterhus PM, Hiort O. Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany. *Horm Res.* 203-195:(4)66;2006.
- [3] Abdullah MA, Saeed U, Abass A, Lubna K, Weam A, Ali AS, et al. Disorders of sex development among sudanese children: -5year experience of a pediatric endocrinology clinic. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 72 1065:(11)25;2012.
- [4] S I Ismail 1, I A Mazen. A study of gender outcome of Egyptian patients with 46,XY disorder of sex development. *Sex Dev.* 2010 Sep; -4)4 91-285:(5).
- [5] Ahmed SF, Achermann J, Alderson J, Crouch NS, Elford S, Hughes IA, et al. Society for endocrinology UK guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development (revised 2021). *Clin Endocrinol.* 40 818:(6)95;2021.
- [6] Sax How common is Intersex? A response to anne fausto sterling. *J Sex Res.* 8 174:(3)39;2002.
- [7] Abdullah MA, Katugampola M, Al Habib S, Al Jurayyan N, Al Samarrai A, Al Nuaim A, et al. Ambiguous genitalia: medical, socio-cultural and religious factors affecting management in Saudi Arabia. *Ann Trop Paediatr.* 8-343:(4)11;1991.
- [8] Mazen I, Hiort O, Bassiouny R, El Gammal M. Differential diagnosis of disorders of sex development in Egypt. *Horm Res.* 23 118:(2)70;2008.
- [9] Aydin BK, Saka N, Bas F, Bas EK, Coban A, Yildirim S, et al. Frequency of ambiguous genitalia in 14,177 newborns in Turkey. *J Endocr Soc.* 95 1185:(6)3;2019
- [10] Ganie Y, Aldous C, Balakrishna Y, Wiersma R. Disorders of sex development in children in kwazulu-natal durban south africa: -20year experience in a tertiary centre. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 8 11:(1)30;2017.
- [11] Amolo P, Laigong P, Omar A, Drop S. Etiology and clinical presentation of disorders of sex development in Kenyan children and adolescents. *Int J Endocrinol.* 2019:2985347;2019.
- [12] Wang C, Tian Q. The investigation of quality of life in 87 chinese patients with disorders of sex development. *Biomed Res Int.* 2015:342420;2015.
- [13] Erdoğan S, Kara C, Uçaktürk A, Aydın M. Etiological classification and clinical assessment of children and adolescents with disorders of sex development. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 83-77:(2)3;2011.
- [14] Mazen I, Mekawy M, Kamel A, Essawi M, Hassan H, Abdel Hamid M, et al. Advances in genomic diagnosis of a large cohort of Egyptian patients with disorders of sex development. *Am J Med Genet A.* 77 1666:(6)185;2021.
- [15] ap SU, Mbono Betoko R, Etoa Etoga M, Mure PY, Morel Y, Dahoun S, et al. Observational study of disorders of sex development in Yaounde, Cameroon. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 23 417:(3)33;2020
- [16] Zhu D, Hu L, Wan X, Li H, You Q, Gao L, et al. Quality of life evaluation in juveniles with disorders of sexual development. *Pediatr Surg Int.* 23 1119:(11)28;2012.
- [17] Ediati A, Verrips GW, Juniarto AZ, Faradz SH, Drop LS, Dessens AB. Quality of life in late-treated patients with disorders of sex development: insights for patient-centered care. *Front Pediatr.* 6:434;2019
- [18] Şentürk Pılan B, Özbaran B, Çelik D, Özcan T, Özen S, Gökşen D, et al. Quality of life and psychological well-being in children and adolescents with disorders of sex development. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 33-23:(1)13;2021.
- [19] Al Jurayyan NA, Al Issa SD, Al Nemri AM, Al Otaibi HM, Babiker AM. The spectrum of 46XY disorders of sex development in a University centre in Saudi Arabia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 7-1123:(10-9)28;2015.
- [20] Mazen IM, Mekawy MK, Ibrahim HM, Kamel AK, Hamza RT, Elaidy AA. Clinical and cytogenetic study of egyptian patients with sex chromosome disorders of sex development. *Sex Dev.* 7 211:(5)12;2018.
- [21] Fabre VR, Habert R, Livera G. Effects of endocrine disruptors on the human fetal testis. *Ann Endocrinol.* 7-54:(2)75;2014.
- [22] Ho SM, Cheong A, Adgent MA, Veevers J, Suen AA, Tam NC, et al. Environmental factors, epigenetics, and developmental origin of reproductive disorders. *Reprod Toxicol.* 104-68:85;2017.
- [23] Kharrat M, Tardy V, M'Rad R, Maazoul F, Jemaa LB, Refai M, et al. Molecular genetic analysis of tunisian patients with a classic form of -21hydroxylase deficiency: identification of four novel mutations and high prevalence of Q318X mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 7 368:(1)89;2004
- [24] Fan L, Zhang B, Li L, Gong C. Aromatase deficiency: a case series of 46, XX Chinese children and a systematic review of the literature. *Clin Endocrinol.* 95 687:(6)93;2020.
- [25] Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 98 3689:(12)80;1995.

# Functional profiles of children with cerebral palsy in a series of Tunisian cases

**Boudokhane. S<sup>(1)</sup>, Miagou. M<sup>(1)</sup>, Kalai. A<sup>(1)</sup>, Borgi. O<sup>(2)</sup>, El Fenni. F<sup>(1)</sup>, Jellad. A<sup>(1)</sup>  
Ben Salah Frih. Z<sup>(1)</sup>**

<sup>(1)</sup> Service de Médecine Physique et de Réadaptation Fonctionnelle–CHU Fattouma Bourguiba de Monastir–Faculté de Médecine de Monastir–Université de Monastir

<sup>(2)</sup> Unité de Médecine Physique–Hopital Régional Ksar Helal

## ABSTRACT

Cerebral palsy (CP) is the most frequent cause of childhood impairment. Several factors including age and clinical status have been found to be influential on functional outcome of these children with CP. The aim of this study was to assess Tunisian children with CP in a population-based sample by characterizing their capabilities in numerous domains and scenarios in order to acquire a solid understanding of their abilities based on their clinical classifications and using common international functional measures. In addition, to identify the factors linked with functional status.

**Methods :** This is a cross sectional study that included children with CP. The clinical evaluation questionnaire includes clinical data and functional scales: the MACS (Manual Ability classification system), the FMS (Functional Mobility Scale), the CFCS (Communication Function Classification System) and the WeeFIM (Functional Independence Measure for children).

**Results :** A total of 80 Children with CP had been included. Fifty eight percent were boys, and had a mean age of  $3.49 \pm 6.55$  years. CP was especially spastic (%75) and the spastic forms were bilateral in the majority of cases (36 cases) followed by hemiplegic forms in %30 of cases. Children were mainly classified as MACS level IV in %27.5 of cases, FMS level 5 in %37.5 of cases and CFCS level IV in %30 of cases. Total independence was achieved in %23 of cases according to the WeeFIM score. Age and clinical status, communication (CFCS) and mobility (FMS) were identified in multivariate analysis as predictors of functional outcome in children with CP ( $p=0.000$ ).

**Conclusion :** Functional status was altered in Tunisian children with different subtypes of CP. Hemiplegic group members performed higher on both mobility and manual ability scores. The spastic bilateral group had more difficulty with mobility and hand function activities. Age, language and mobility were predictors of functional status.

**Key words:** Cerebral palsy, Manual Ability classification system, Functional Mobility Scale, Communication Function Classification System, Clinical status, Functional outcome, Tunisian children.

## RÉSUMÉ

**Introduction :** La paralysie cérébrale (PC) est la cause la plus fréquente de handicap chez l'enfant. Plusieurs facteurs, y compris l'âge et la forme clinique, se sont avérés influencer l'état fonctionnel. L'objectif de cette étude était d'évaluer un échantillon de population Tunisienne incluant des enfants atteints de PC en utilisant des mesures fonctionnelles internationales communes afin de déterminer les facteurs liés à l'état fonctionnel.

**Méthodes :** Il s'agit d'une étude transversale incluant des enfants atteints de PC. Le questionnaire de l'évaluation clinique comprend des données cliniques et des échelles fonctionnelles : le MACS (Manual Ability classification system), le FMS (Functional Mobility Scale), le CFCS (Communication Function Classification System) et le WeeFIM (Functional Independence Measure for children).

**Résultats :** Quarante-vingt enfants atteints de PC ont été inclus. Cinquante-huit pour cent étaient des garçons et avaient un âge moyen de  $3,49 \pm 6,5$  ans. La PC était surtout spastique (%75) et cette forme était bilatérale dans la majorité des cas (36 cas) suivie de forme hémiplégique dans %30 des cas. Les enfants étaient principalement classés niveau IV selon MACS dans %27,5 des cas, niveau 5 selon FMS dans %37,5 des cas et niveau IV selon CFCS dans %30 des cas. L'indépendance était totale dans %23 des cas.

Corresponding author :

**Dr Soumaya Boudokhane :**

E-mail: soumaya.boudokhane@gmail.com

cas selon le score WeeFIM. L'âge, la forme clinique, la communication (CFCS) et la mobilité (FMS) ont été identifiés dans l'analyse multivariée comme des facteurs prédictifs de l'état fonctionnel chez les enfants atteints de PC ( $p = 0,000$ ).

**Conclusion :** L'état fonctionnel était altéré chez les enfants atteints de différents types de PC. Les hémiplégiques avaient des meilleurs résultats pour les scores de mobilité et de capacité manuelle. La forme spastique bilatérale avait plus de difficulté pour la mobilité et les activités fonctionnelles de la main. L'âge, la communication et la mobilité étaient des facteurs prédictifs de l'état fonctionnel.

**Mots clés :** Paralyse cérébrale, Manual Ability classification system, Functional Mobility Scale, Communication Function Classification System, Forme clinique, Etat fonctionnel, Enfants Tunisiens.

## INTRODUCTION

Cerebral palsy (CP) is the most prevalent cause of neurological disability in children (1). Variety of clinical presentations can be observed in children with CP ranging from children who can ambulate and handle objects independently to children who have severe limitations in mobility and manual abilities. Categorizing children with CP into cohesive groups based on functional abilities is beneficial. The use of functional profiles in clinical settings is intended to offer a comprehensive description of children with CP's skills, perhaps improving service planning and research (2). Several factors including age and clinical status have been found to be influential on functional outcome of these children with CP. In Tunisia, CP is an issue with uncertain scope, causes, and remedies. In reality, in Tunisia, there are no guidelines or research on the subject of CP children and outcome measures using numerous functional measures.

As a consequence, the objective of our study was to assess Tunisian children with CP in a population-based sample by characterizing their capabilities in numerous domains and scenarios in order to acquire a solid understanding of their abilities based on their clinical classifications and using common international functional measures. In addition, to identify the factors linked with functional status.

## METHODS

This was a cross sectional study on children with CP followed in the Physical Medicine and Rehabilitation Department (PMR) at the University Hospital Fattouma Bourguiba of Monastir (Tunisia) from January 2019 to June 2020.

The parents of the children were informed about the study and provided written consents.

The inclusion criteria were as follows:

- Patients aged from 2 to 18 years
- Previously diagnosed with CP by their pediatric/physician or their Physiotherapist and have a medical file in the PMR department

Exclusion criteria were as follows:

- The following causes: head trauma sequelae, children treated for brain tumor
- Abnormalities caused by a single mental defect
- Spina bifida
- Prematurity-related transient motor disturbance
- Motor problems caused by a gradual degenerative illness (neuromuscular disease, metabolic disease)

The collection of socio-demographic and clinical data was carried out on pre-established forms including: gender, age, description of the CP classification, etiology of CP, weight at birth, term of pregnancy at birth, type of delivery, age of diagnosis of CP, number of siblings, marital status of parents, associated disorder, treatment team, schooling, physiotherapy, ergo-tracking.

Clinical and functional evaluations included:

•Manual ability classification system (MACS): The MACS reflects children's self-initiated manual capabilities to handle goods as well as their need for help or modification throughout everyday manual tasks (3). The MACS stresses effectiveness at household, school, and in the environment rather than capacity in a controlled situation. This scale categorizes youngsters from Level I (handles objects easily and successfully) to Level V (Has very limited ability to conduct simple activities).

•The Communication Function Classification System (CFCS): To define appropriate communication performance, the CFCS contains five levels (CFCS I, II, III, IV, V).

The CFCS offers a scalable and accurate categorization of communication performance and activity constraints for use in scientific and therapeutic settings (4).

•Functional Mobility Scale (FMS): The FMS was developed to classify functional mobility in children while accounting for the variety of adaptive equipment needed. The FMS is used to assess walking abilities across three distinct ranges: 50, 5, and 500 meters (5).

•The Functional Independence Measure For children (Wee-FIM): The Wee-FIM aims at evaluating disability and determining functional independence rates. The Wee-FIM assesses 6 functional aspects, which are separated into two categories: personal hygiene, sphincter awareness, movement / transfer, locomotion, communicating, and social interaction (Motor and Cognitive) (6).

Statistical analysis: The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 21.0 has been used for data gathering.

The univariate analyses were used to determine whether characteristics were risk factor indicators for the Wee-FIM score. The logistic regression analysis was used in multivariate analysis to find factors that were significantly linked with Wee-FIM score. The univariate analysis factors with  $p < 0.25$  would be included in the multiple regressions calculation. The adjusted  $R^2$ , which represents the proportion of variable that is explained by the explanatory va-

riables, was used to assess the model's predictive potential. The odds ratio was estimated using a %95 confidence range. PO.05 was considered important unless otherwise specified.

The Wee-FIM was used as the dependent variable. CP disability categories, gender, age, related comorbidities and CFS-FMS-MACS were the independent factors in the regression model.

## RESULTS

The demographic and clinical characteristics of patients are given in Table I.

The mean age was  $3.49 \pm 6.55$  years and the sex ratio was 1.16. Seventy percent came from urban areas, while %30 came from rural areas. In %62.5 of cases, medical care was virtually evenly split between both the physiatrist and the paediatrician. Fifty percent of children were unable to attend school. The CP was especially spastic (%75) and the spastic forms were bilateral in the majority of cases (36cases) followed by hemiplegic forms (24 cases).

Of all the children with spastic bilateral form, diplegia was dominant in 20 % of cases, followed by triplegia in %15 of cases.

CP etiology varies essentially between prematurity (%26.3), perinatal asphyxia (%26.3), and other prenatal and postnatal causes (Table I).

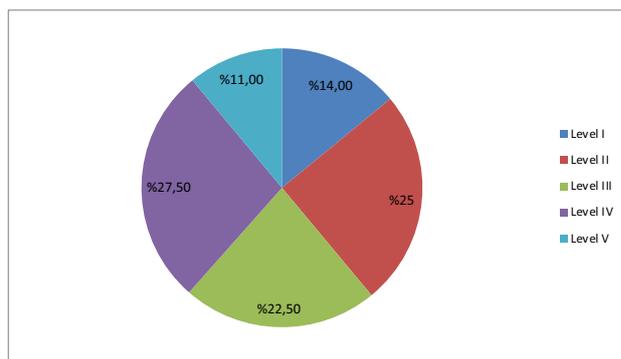
**Table I:** Demographic and clinical of the study population (N=80)

Variable	Categories	frequency	Percentages
(Age (year mean $\pm$ SD	$\pm 6.55$		
Age groups	2-4	26	32,5
	4-6	20	25
	6<	34	42,5
Gender	Female	37	46,3
	Male	43	53,8
Social Security	Yes	79	98,75
	No	1	1,25
Origin	Rural	24	30
	Urban	56	70
Family care	Parents live together	75	93,8
	Parents live together	1	1,3
	Orphan	4	5
Medical care	Pediatric	61	76,25
	Neurologist	3	3,8
	Psychiatrist	64	80
	General practitioner	1	1,3
	Pediatric and physiotherapist	50	62,5
Schooling	Ordinary class	25	31,3
	Specialized institution	15	18,8
	Schooling impossible	40	50
CP Etiology	Prenatal causes	7	8,75
	Postnatal causes	15	18,75
	Prematurity	21	26,3
	Perinatal asphyxia	21	26,3
	Unspecified	16	20
CP type	Spastic bilateral	36	45
	Hemiplegic	24	30
	Dyskinetic	11	13,8
	Ataxic	9	11,3
Spastic bilateral form	Diplegia	16	20
	quadriplegia	8	10
	Triplegia	12	15

SD: standard deviation, CP: cerebral palsy

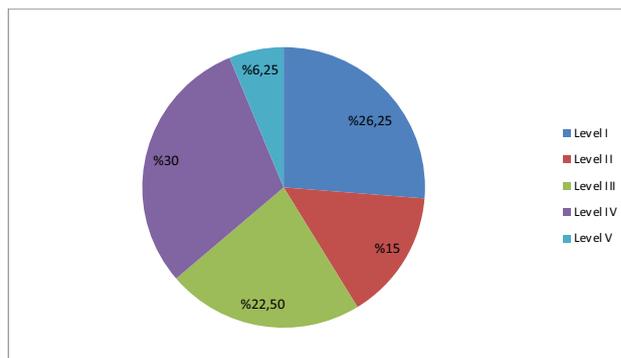
The MAC describes children's self-motivated manual capacity to handle goods as well as the need

for help or modification throughout regular manual tasks. According to the figure %27,5 ,1 were classified as level IV. Level II was achieved in %25 of instances.



**Figure 1:** Scores of Manual Ability Classification System (N=80)

According to CSFS, level II was allocated to %30 of participants, whereas Level I was attributed to %26. Sixty percent were classified as verbal speakers, whereas %40 were classified as nonverbal communicators (Figure 2).



**Figure 2:** Scores of the communication Function Classification System (N = 80)

According to the FMS 500, the participants were categorised as level 5 in the majority of cases (%36) and level 1 in %32 of cases.

The Wee-FIM was used in our study for 80 children with CP. Our youngsters with CP had a total score of 64.81 on the CP scale.

As shown in table II, Self-care, mobility, and cognition sub-quotients were %52.7 ,%45, and %57, respectively. Only %11 were entirely independent (scoring 7-6), and %72.5 needed support with self-care skills (score 4-1).

Sixty percent needed assistance with mobility, whereas only %20 needed no assistance with daily mobility tasks.

Although nearly half of the children required assistance with speech and social interaction, 13 children required monitoring, and 23 children were entirely independent in cognitive capacity activities.

**Table II:** Average Functional Independence Measure scores for three domains for CP children in the research sample (N=80):

Domains	Mean score	SD	Quotient (%)	Need assistance (4-1 score) (%) n	Need supervision (5 Score) (%)n	No help needed (7-6 Score) (%)n
<b>Self - care (/56)</b>	25.27	16.9	45	(72.5) 58	(13.8) 11	(13.8) 11
<b>Mobility (/35)</b>	18.46	11	52.7	(60)48	(15)12	(25)20
<b>Cognition (/35)</b>	19.6	10.1	57	(55)44	(16.25)13	(28.75)23
<b>Total (/126)</b>	64.81	36.11	54	(62.5) 50	(15)12	(22.5)18

Table III shows the dispersion of youngsters across Wee-FIM, MACS, CFCS, and FMS levels by CP clinical topography.

**Table III:** Distribution of participant children's functional scale levels by CP subtypes (N=80):

Level/Quoting	Spastic bilateral	Hemiplegic	Dyskinetic	Ataxic	Total	Percent
MACS level (V)	4	0	1	4	9	11,25
MACS level (IV)	11	6	3	2	11	27,5
MACS level III	9	7	1	1	18	22,5
MACS level II	6	9	4	1	20	25
MACS level I	6	2	2	1	11	13,75
FMS 500 level (5-6)	6	16	6	2	30	37,5
FMS 500 LEVEL (3-4)	9	2	1	2	14	17,5
FMS 500 Level (1-2)	21	6	4	5	36	45
CFCS level (V)	1	1	0	3	5	6,25
CFCS level (IV)	14	3	3	4	24	30
CFCS level (III)	8	7	3	0	18	22,5
CFCS level (II)	4	6	2	0	12	15
CFCS level (I)	9	7	3	2	21	26,25
FIM Self-care level (4-1)	29	14	7	8	58	72,5
FIM Self-care level (5)	3	5	2	1	11	13,75
FIM Self-care level (7-6)	4	5	2	0	11	13,75
FIM mobility level (4-1)	26	7	7	8	48	60
FIM mobility level (5)	7	8	1	0	16	20
FIM mobility level (7-6)	2	3	1	0	6	7,5
FIM cognition Level (4-1)	20	10	7	7	44	55
FIM cognition level (5)	10	9	0	0	19	23,75
FIM cognition level (7-6)	6	5	4	2	17	21,25
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>24</b>	<b>11</b>	<b>9</b>	<b>80</b>	<b>100</b>

MACS: Manual Ability classification system, FMS: Functional Mobility Scale, CFCS: Communication Function Classification System, FIM: Functional Independence Measure

We found it useful to regroup CP subtypes into more homogeneous subgroups by classifying the resulted scores based on the level of independence and by 3 main domains: manual capacity, motor capacity and communication capacity. For the Wee-FIM self-care domain all four CP subtypes groups faced an important difficulty to perform in self-care tasks as %72 of all CP children were classified as level 1 to 4 of Wee-FIM. In the Wee-FIM Cognitive domain, %5 of spastic bilateral group (36/20) were classified as level 4-1. The hemiplegic group performed as level (4-1) in 24/10 of cases and level 5 in 24/9 of cases. The majority of children belonging to the spastic bilateral group needed help with mobility and transfer in 36/26 of cases as well as for the dyskinetic and ataxic group while the hemiplegic

group scored on the majority of cases as level 5 of the Wee-FIM.

The most important determinants of functional status were determined by studying the following factors: The Wee-FIM as the dependent variable, age, sex, CP subtypes, associated impairment, and presence of epilepsy, MACS score, CFCS score and FMS score as factors.

Simple linear regression was used in a univariate statistical analysis to investigate the factors that influence functional outcome of CP patients.

At the result of this chapter, a multiple linear regression model was used to assess the key predictors of functional outcome in children with CP. The factors added in the first model were those that were significant at the %25 level in the univariate analysis, and those that were kept in the final model were those that were significant at the %5 criterion. The adjusted R2, which represents the proportion of variation explained by the explanatory variables, was used to assess the model's predictive potential. The odds ratio was estimated using a %95 confidence range. If not mentioned differently, P 0.05 was considered significant.

The findings of a linear regression analysis with the functional independence measure (FIM) as the dependent variable are shown in Table VI.

**Table IV:** Factors linked with FIM score in cerebral palsy children (univariate analysis) (N=80):

Variables	$\beta$	p
<b>Clinical status</b>	-0.127	0.015
<b>Age</b>	0.242	0,00
<b>Gender</b>	-0.055	0.267
<b>Concomitant impairments yes or no</b>	-0.04	0.530
<b>Epilepsy yes or no</b>	-0.064	0.320
<b>MACS score</b>	-0.088	0.213
<b>CFCS score</b>	-0.381	0,0
<b>FMS 500 score</b>	0.493	0,0

MACS: Manual Ability classification system, CFCS: Communication Function Classification System, FMS: Functional Mobility Scale,

CFCS and FMS 500 scores were also shown to be independently related to the functional independence measure (FIM) (p=0.00).

These variables were found as dependent factors for Wee-FIM classification for children with severe

CP Clinical status ( $p=0.015$ ), age ( $p=0.00$  (Multiple linear regression analysis/ stepwise linear regression analysis) (Table V). Gender, concurrent disability, epilepsy, and MACS, FMS and CFCS were therefore unrelated to Wee-FIM scores.

**Table V:** WeeFIM statistically dependent variables in children with cerebral palsy in Tunisia (multivariate regression analysis) (N=80):

Domain	factors	Adjusted R2	$\beta$	CI %95	P
Wee-FIM	CFCS	%66.6	0.000	[2.864 ; 2.488]	1.000
	FMS 500	%61.7	0.001	[3.521 ; 2.979]	0.999
	Clinical status	%10.9	0.328	[2.014 ; 1.535]	0.735
	age	%6.5	0.402	[7.365 ; 5.685]	0.694

CI: confidence interval, CFCS: Communication Function Classification System, FMS: Functional Mobility Scale,

## DISCUSSION

The CP was particularly spastic, and the majority of spastic forms were bilateral, followed by hemiplegic forms and dyskinetic forms. Diplegia predominated in %20 of the children with spastic bilateral form, followed by triplegia in %15 of the cases. Indeed, many studies have shown that the spastic form was the most common form, on which functional profiles and functional ability classifications were heavily influenced and improved over time (7).

Our study focused on categorising CP children in more homogeneous groups based on CP subtypes, by describing the results of functional outcome in each of the following scales: FMS, Wee-FIM, CFCS and MACS.

Children with spastic bilateral CP, the most common CP subtype, had more difficulty and less independence as their FMS level increased. None of the members of this group were able to perform at a level 6 in FMS 500, to which the majority of our young people belong. The hemiplegic group performed consistently from 5 to 500 meters with no significant change, as did the ataxic and dyskinetic groups.

The latest result could be explained by the change of movement tactics utilized by children with CP at changing ranges. As a result, although the changing need of assistance differ from one range to another does not have a heavy impact on the nature of disability, it obviously contributes to a changing score in every condition reflecting the FMS's primer objective.

As previously indicated, scientific studies in the literature (9,8) support these conclusions.

According to Wee-FIM, results vary from CP subtypes as these children do not have the same capacities in the three domains. We observed that spastic bilateral youngsters face more serious challenge in self-hygiene and care tasks. This can be explained that upper limbs are more functionally limited. The hemiplegic youngsters on the other hand had bet-

ter results. That also can be explained by having an alternative upper limb that can perform efficiently. Ataxic and dyskinetic children struggled with self-care tasks and mobility but scored better in cognition domains. Similar results were found by Adrienne R. and al by performing a study on 73 young patients with CP by using Wee-FIM. These researchers have conducted that more than %50 of young patients could accomplish functional autonomy; even %62 of them could achieve everyday tasks either by themselves or with supervision of their care givers (10). In terms of CP subtypes of our study, the spastic bilateral group performed mainly as MACS level IV than as level III while the hemiplegic and dyskinetic groups performed best as level II, Nonetheless, children with ataxic form performed at MACS level V. These results are similar to the research done by Ann-Christin Eliasson and al others, a neuropsychiatric practitioner at Astrid Lindgren Children's Hospital Sweden. Their research conducted hemiplegic young patients have mostly scored as level II and III whereas youngsters with diplegia performed mainly as Levels I to IV. Furthermore, dyskinetic group members ranked mostly as they scored as level IV and V (11).

The spastic bilateral group performed mostly at level IV of the CFCS scale, whereas the hemiplegic group performed equally at levels I, II, and III. The same observation was made for the dyskinetic group, despite the fact that the ataxic group was predominantly classified as level IV.

A similarity between our results and other studies like the research done by Kate Himmelmanna and al that have evaluated 68 youngsters belonging to the unilateral group, 35 were classified as unilateral spastic members and the rest (19 cases) were in the dyskinetic group (12).

In Our study, in the multivariate analysis, there is no significant association between MACS and Wee-FIM ( $p=0.1$ ) despite the fact that our population had spastic had in %55 of cases a spastic upper limb impairment and %13.8 were dyskinetic. Manual ability has no influence on functional outcome of children with CP. This could be explained by the fact that the majority of our patients are children with diplegic CP. However, other studies have found a strong correlation between Wee-FIM and MACS score. In the study by Mintaze Kerem Gunel et al has found a correlation between the MACS and the Wee-FIM subscales according to CP subtypes ( $p < 0.01$ ). In this study, authors have used the chi-square test, %60 of children have spastic upper limb dysfunction and %40 were classified in level 4 and 5 (poorly handles objects) (13).

Moreover, a study by Byoung-Hee Lee, performed on 77 children with spastic CP demonstrated a strong correlation between MACS score and Wee-FIM scores ( $r = 0.828$ ,  $p < 0.001$ ).

Our study demonstrated an important correlation between Wee-FIM total score and CFCS scores by using multivariate analysis ( $p= 0.00$ ). These results

were similar to a study by Kavlak Erdogan and al (2019) and Gokcen Akyurek and al (2018 ) as they found a significant correlation between CFCS levels and Wee-FIM total score (16 ,15).By using multivariate analysis ,we found a strong correlation between Wee-FIM and FMS score ( $p=0.000$ ) .A study by Corinne Ammann-Reiffer (2019) performed on 64 children with CP showed a positive correlations between changes in FMS scores and changes in outcomes of other measures of functional activity assessed with Wee-FIM score ( $r=0.83-0.75$ ;  $p<0.005$ ) (17) . Our study found that there was a significant amelioration in Wee-FIM scores by more increasing age ( $p=0.000$ ). This may be explained by the amelioration of adaptation capacities by more advanced age and the effect of physical rehabilitation management. Many studies support these findings: Sheila S. N.Wong and al (18) (2007), Meigenliu and al (1998) (19), Michael E. Msall and al (20) (1994), So Yean Park ( 21) (2010) and Virginia Wong and al (22) (2015). As recommendation, it is essential to continue the rehabilitation management (physiotherapy, equipment, botulinum toxin injection) throughout growth of these children to improve their functional capacity.

## CONCLUSION

Functional status was altered in Tunisian children with different subtypes of CP. Hemiplegic group members performed higher on both mobility and manual ability scores. The spastic bilateral group had more difficulty with mobility and hand function activities. Age, clinical status, communication and mobility were identified as predictors of functional status in this population. Therefore, it is essential to continue the rehabilitation management throughout growth of these children to improve both motor and cognitive outcome.

## REFERENCES

[ 1 ] C. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol.* 816:(12)42 ;2000–24.

[ 2 ] Almasri N, Saleh M, Abu-Dahab S, Malkawi S, Nordmark E. Functional profiles of children with cerebral palsy in Jordan based on the association between gross motor function and manual ability. *BMC Pediatrics.* 276-18 ; 2018.

[ 3 ] Eliasson AC, Krumlinde-Sundholm L, Rosblad B and al. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. *Dev Med Child Neurol* 2006; 549-48..

[ 4 ] Hidecker MJC, Paneth N, Rosenbaum PL and al. Developing and validating the Communication Function Classification System (CFCS) for individuals with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 10–704 :53 ;2011.and reliability. *Dev Med Child Neurol* 549-48 ;2006..

[ 5 ] Harvey A, Rosenbaum P, Hanna S and al. Longitudinal changes in mobility following single-event multilevel surgery in ambulatory children with cerebral palsy. *J Rehabil Med.* 2012; 143-137.

[ 6 ] World Health Organization. International classification of impairments, disabilities and handicaps: a manual of classification relating to the consequences of disease. Geneva: WHO; 1980.

[ 7 ] Sanger TD, Chen D, Delgado MR, Gaebler-Spira D, Hallett M, Mink JW. Definition and classification of negative motor signs in childhood. *Paediatrics.* 2167-118:2159 ;2006.

[ 8 ] Hidecker MJC, Paneth N, Rosenbaum PL, et al. Developing and validating the communication function classification system (CFCS) for individuals with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 10-53:704 ;2011.

[ 9 ] Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 23-39:214 ;1997.

[ 10 ] Adrienne R. Harvey Meg E. Morris H. Kerr Graham R Wolfe Richard B. Reliability of the Functional Mobility Scale for Children with Cerebral Palsy. *Physical and Occupational Therapy In Pediatrics.* 2010 May ; 49-139: (2)30.

[ 11 ] Eliasson A, Krumlinde-Sundholm L, Rösblad B et al. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with Cerebral Palsy: scale development and evidence of validity and reliability. *Developmental Medicine & Child Neurology* 554–549 :48 ,2006.

[ 12 ] Himmelman K, Lindh K, Jo Cooley Hidecker M. Communication ability in cerebral palsy: A study from the CP registers of western Sweden. *European journal of paediatric neurology.* 574-568 ;2013.

[ 13 ] Gunel M, Mutlu A, Tarsuslu T, Livanelioglu A. Relationship among the Manual Ability Classification System (MACS), the Gross Motor Function Classification System (GMFCS), and the functional status (WeeFIM) in children with spastic cerebral palsy. Springer-Verlag. 2008

[ 14 ] Byoung-Hee Lee, PT, PhD1; Relationship between gross motor function and the, function, activity and participation components of the International Classification of Functioning in children with spastic cerebral palsy *The Journal of Physical Therapy Science J. Phys. Ther. Sci.* 1736-1732 :29 ;2017.

[ 15 ] Kavlak E, Tekin F. Examining various factors affecting communication skills in children with cerebral palsy. *Neuro Rehabilitation.* 2019; 173-161:(2)44.



# Leucémie érythroblastique pure atypique : à propos d'un cas

## Atypical pure erythroblastic leukemia : a case report

Jouini. H <sup>(1)</sup>, Zarrouk. H <sup>(1)</sup>, Sahli. D <sup>(1)</sup>, Ben Khaled. M <sup>(2)</sup>, Ouderni. M <sup>(2)</sup>, Toumi. N <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Laboratoire d'hématologie, hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis, Bab Saadoun, 1004 Jabbary, Tunis, Tunisie / Faculté de pharmacie de Monastir

<sup>(2)</sup> Centre de greffe de moelle osseuse, Tunis, Tunisie / Faculté de médecine de Tunis

### RÉSUMÉ

La Leucémie érythroblastique pure (LEP) est une entité rare, de pronostic sombre. Elle peut concerner tous les âges y compris les enfants. Nous rapportons un cas de LEP chez un nourrisson âgé de 11 mois présentant des lésions cutanées évoquant des leucémides, une masse du vaste médial et une adénomégalie des chaînes ganglionnaires homolatérales ilio-fémorales dans un contexte fébrile. Devant l'aspect morphologique très immature des blastes sur frottis de moelle osseuse, le diagnostic a été confirmé par l'immunophénotypage. Le patient est décédé suite à une chimiorésistance, détectée par une non-rémission cytologique et immunophénotypique.

**Mots clés :** Blastes immature, Immunophénotypage, Leucémie érythroblastique pure

### ABSTRACT

Pure erythroblastic leukemia (PEL) is a rare entity with a poor prognosis. It can affect all ages including children. We report a case of PEL in an 11-month-old infant with skin lesions suggestive of leukemia, a mass of the vastus medialis and adenomegaly of the iliofemoral homolateral lymph nodes in a febrile context. Given the very immature morphological appearance of the blasts on bone marrow smears, the diagnosis was confirmed by immunophenotyping. The patient died due to chemoresistance, detected by cytological and immunophenotypic non remission.

**Key words:** Immature blasts, Immunophenotyping, Pure erythroblastic leukemia

### INTRODUCTION

L'érythroleucémie aiguë se caractérise par une population érythroïde immature prédominante et représente environ 2 à 5 % de tous les cas de leucémie aiguë. Deux sous-types sont reconnus en fonction de la présence ou de l'absence d'une composante myéloïde significative : l'érythroleucémie et la leucémie érythroïde pure. L'érythroleucémie est principalement une maladie des adultes, tandis que la leucémie érythroïde pure peut être observée à tout âge, y compris chez les enfants.

### OBSERVATION

Il s'agit d'un nourrisson de sexe masculin, âgé de 11 mois, admis au Centre national de greffe de moelle osseuse de Tunis, pour une masse du vaste médial et une adénomégalie des chaînes ganglionnaires homolatérales ilio-fémorales dans un contexte fébrile évoluant depuis 8 jours. L'examen clinique a retrouvé une splé-

nomégalie de 3 cm, des lésions cutanées évoquant des leucémides et des lésions purpuriques.

L'hémogramme a montré une bicytopenie : une anémie hypochrome microcytaire arégénérative (hémoglobine : 5,1 g/dl, N : 10,5 – 13,5 g/dl, VGM : 69,7 fL, N : 72- 87 fL, TCMH : 22,4 pg, N : 21-31pg, réticulocytes : 19 G/L, N : 20-90 G/L), une thrombopénie à 45 G/L (N : 200- 550 G/L) et une lymphocytose à 7,69 G/L (N : 3-13,5 G/L).

Le bilan biochimique a révélé un syndrome de lyse tumorale : LDH : 3339 UI/L (VN : 190 – 400 UI/L), acide urique : 181 mg/L (VN : 25 – 40 mg/L).

L'urée et la créatinine étaient respectivement de 2,4 mmol/L (N : 2,5 et 10 mmol/L) et 11 mol/L (N : 20 – 90 mol/L).

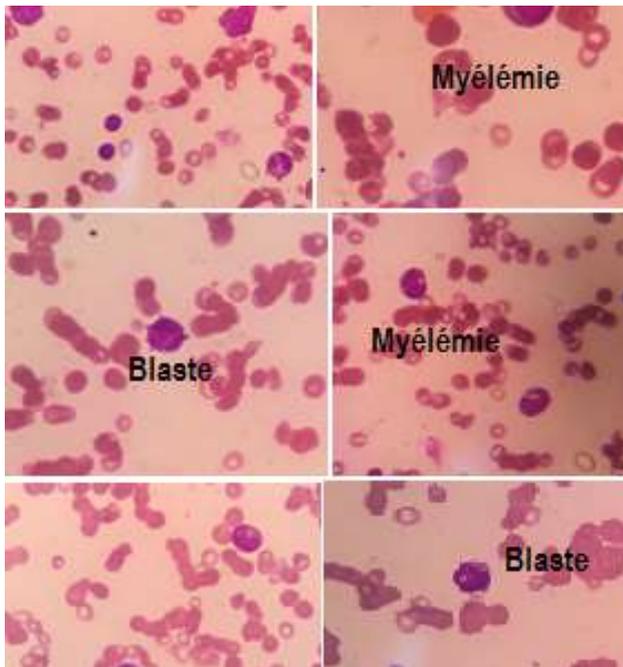
L'examen du frottis sanguin a mis en évidence une myélémie évaluée à 13% dont 7% de blastes hétérogènes avec des signes de dysgranulpoïèse (Figure 1).

Corresponding author :

**Toumi Nour El Houda**

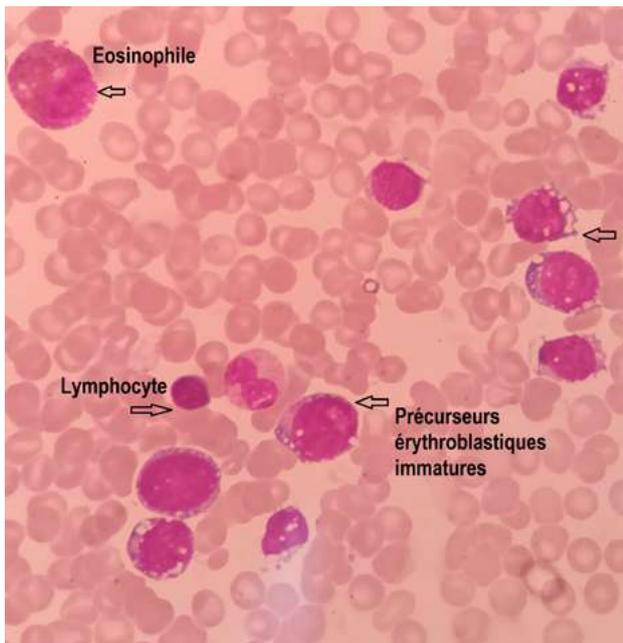
Laboratoire d'hématologie, hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis, Bab Saadoun 1004 Jabbary, Tunis, Tunisie.  
Phone number: +21621286702

E-mail: prnourelhouda@gmail.com



**Figure 1 :** Frottis sanguin au MGG grossissement x 100  
Blastes agranuleux et discrète myélémie

Le myélogramme a montré 85% de blastes polymorphes, de grande taille et vacuolés (Figure 2). La myéloperoxydase (MPO) était négative.



**Figure 2 :** Frottis médullaire coloré au MGG grossissement x 100

L'immunophénotypage a objectivé une population blastique à 90% exprimant les CD36, CD71 et CD58, en faveur d'une LEP. Le CD235a était négatif.

Le Caryotype sur moelle était 46,XY avec un clone pathogène trisomie 7 et émergence d'un sous clone présentant une Trisomie 8. Le transcrit MLL-AF4 par RT-PCR était négatif

Le patient a été mis sous protocole ELAM2.

Le myélogramme de contrôle post-induction, pré-consolidation, a été réalisé montrant 45% d'éry-

throblastes atypiques et 13% d'érythroblastes matures. L'immunophénotypage a révélé la persistance de 45% de blastes CD45 moyen à faible exprimant CD13, CD36, CD71 et CD58, confirmant la non réponse au traitement.

Suite à l'absence de rémission, le patient a reçu une induction Core FLAG-IDA. Le myélogramme de contrôle à la fin de la cure a montré une moelle envahie à 100% de blastes ayant le même profil immunophénotypique initial.

Le patient est décédé au cours du traitement.

## DISCUSSION

En 1985, lors de la révision de la classification Franco-Américano-Britannique (FAB), les critères diagnostiques de la leucémie aiguë érythroblastique (LAM-M6) ont été définis par la présence d'au moins 50% d'érythroblastes parmi toutes les cellules nucléées, une dysérythropoïèse et des myéloblastes  $\geq 30\%$  des cellules médullaires non érythroïdes[1].

Les classifications OMS 2001 et 2008 distinguent deux sous-types de leucémie aiguë érythroïde : l'érythroleucémie et la leucémie érythroïde pure.

La leucémie érythroïde pure (LEP) est définie par la présence de plus de 80% de cellules érythroïdes immatures dont au moins 30% de proérythroblastes (selon la classification FAB : M6b).

L'érythroleucémie, est définie par la présence de plus de 50% de cellules érythroïdes et plus de 20% de myéloblastes de toutes les cellules non érythroïdes (également classées auparavant comme FAB M6a) [2,3].

Quand le taux de blastes est inférieur à 20%, on pose le diagnostic d'une anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB)[2].

En outre, certains cas répondent à la fois aux critères de leucémie aiguë érythroïde/myéloïde et à ceux de LAM avec dysplasie multilignée. Dans ces cas, la classification OMS 2001 et 2008 suggèrent de poser le diagnostic de « LAM avec dysplasie multilignée, leucémie aiguë érythroïde/myéloïde » [3].

Actuellement et selon la classification OMS révisée en 2017, l'érythroleucémie n'existe plus ; seul le sous-type LEP est retenu [4].

L'érythroleucémie était une maladie rare, elle représentait 3 à 4% des cas de LAM et était prédominante chez le sujet âgé. Quant à la LEP, elle est exceptionnelle et peut concerner tous les âges y compris les enfants [5].

## Hémogramme

Au cours de la LEP, l'anémie et la thrombopénie sont fréquentes. L'érythrémie est présente chez un quart des patients [3].

Dans la présente observation, la thrombopénie était modérée. L'anémie était profonde, hypochrome microcytaire arégénérative. Il n'y avait pas d'érythrémie mais plutôt une myélémie.

## Morphologie des blastes

Dans notre observation, la moelle osseuse était envahie par des cellules immatures polymorphes de taille variable et vacuolées, de rapport nucléocytoplasmique

allant de 0,7 à 0,8. Le cytoplasme était basophile et agranulaire. La chromatine était fine et dispersée.

Cette morphologie atypique n'a pas permis de faire l'assignation à une lignée bien déterminée.

En effet, au cours de l'érythroleucémie, tous les stades de maturation des précurseurs érythroïdes peuvent être présents avec prédominance des formes immatures. Les précurseurs érythroïdes sont dysplasiques avec éventuellement des formes mégalo-blastiques et/ou multinucléées. Le cytoplasme des cellules immatures contient souvent des vacuoles mal limitées qui peuvent fusionner. Les myéloblastes sont de taille moyenne, le cytoplasme contient souvent quelques granulations avec parfois des corps d'Auer [6].

Dans la forme typique de la LEP, on retrouve de grandes cellules immatures avec des noyaux ronds centraux, un ou plusieurs nucléoles autour d'une chromatine dispersée et un cytoplasme fortement basophile. Les autres cellules érythroïdes nucléées en cours de maturation sont considérablement diminuées et présentent souvent des caractéristiques dyspoïétiques [3].

### Cytochimie

Comme pour notre cas, dans les LEP, les cellules blastiques sont toujours négatives pour la myéloperoxydase (MPO) et la chloroacétate estérase [5].

Une caractéristique des blastes au cours de la LEP est la positivité cytoplasmique pour la coloration acide périodique de Schiff dans un motif grossièrement granulaire ou globulaire. Les tâches de fer mettent en évidence les sidéroblastes en couronne dans environ la moitié des cas, plus souvent observés dans les cellules érythroïdes nucléées en cours de maturation [3].

### Immunophénotypage

La LEP, sans preuve morphologique de maturation érythroïde, peut être difficile à distinguer des autres types de LAM en particulier la leucémie mégacaryoblastique, ainsi que de la leucémie aiguë lymphoblastique et des lymphomes. Lorsque la morphologie des blastes est atypique, l'immunophénotypage s'avère être un examen clé permettant la confirmation du diagnostic [7]. L'utilisation de marqueurs spécifiques de la lignée érythroïde est cruciale. Les

formes les plus différenciées peuvent être détectées par l'expression de la glycophorine A (CD235a) [6].

La positivité partielle du CD71 et du CD36, est également observée dans les précurseurs érythroïdes. Le CD71, le récepteur de la transferrine, est un marqueur d'activation exprimé dans différentes leucémies aiguës. Combiné avec le CD36, il est utile dans la caractérisation des érythroblastes aussi bien normaux que ceux de la LAM6 [7,8].

Le CD36 est habituellement positif pour les progéniteurs érythroïdes à des stades précoces de leur différenciation. Ce marqueur n'est pas spécifique des érythroblastes et peut être exprimé par les monocytes et les mégacaryocytes [6].

Chez notre patient la glycophorine A était négative avec une positivité des CD36 et CD71, compatible avec le diagnostic de LEP. La négativité du CD235a est

concordante avec l'aspect morphologique très indifférencié des blastes.

### Génétique

Il n'y a pas d'anomalie chromosomique spécifique de la LAE. Il s'agit le plus souvent de caryotypes complexes avec de multiples anomalies structurales. Les anomalies des chromosomes 5 et 7 sont retrouvées aussi bien dans la LAE que dans les LAM et les SMD liés au traitement. Cependant, la délétion 5q est plus fréquente dans la leucémie érythroïde de novo tandis que la délétion 7q est plus commune lors des LAM liée au traitement [5].

Les patients présentant des caryotypes complexes ou des anomalies des chromosomes 5 et / ou 7 ont un taux de rechute plus élevé que ceux présentant des caryotypes normaux ou simples [5]. Le caryotype de notre patient a révélé un clone avec la trisomie 7 et un sous clone émergent avec une trisomie 8.

L'équipe de Wang et al. a montré que 100% des patients atteints de LEP avaient des mutations de TP53 ce qui suggère que cette dernière peut jouer un rôle dans la pathogenèse de la LEP et contribuer à l'instabilité génétique et au caryotype complexe fréquemment retrouvé. [9].

### Clinique

Les patients atteints de LEP présentent souvent une fièvre, une asthénie et moins fréquemment des saignements cutanéomuqueux légers ainsi qu'une lymphadénopathie, associés à un ictère et à une pâleur. L'examen clinique peut révéler une organomégalie. Une hépatosplénomégalie dans 20 à 40% des cas. Le score ECOG PS est généralement égal à 2 [10].

Chez notre patient, le syndrome tumoral était atypique, caractérisé par la présence de leucémides, localisations extra-hématopoïétique, observées le plus souvent au cours des leucémies aiguës avec composante monocyttaire. L'induction standard permet une rémission complète (RC) dans seulement 10 à 40% des cas, généralement brève. Il est important de différencier la LAM6 de novo de la LAM6 secondaire au traitement, dont le pronostic est plus sombre. L'induction de la rémission pour la maladie de novo est similaire aux autres sous-types de LAM, mais le mauvais pronostic a été lié à une courte durée de rémission [7].

Le meilleur traitement est la greffe de moelle osseuse. Elle peut être discutée lors de la première rémission complète en particulier chez les patients à caryotype complexe avec anomalies chromosomiques [6].

### Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la LEP comprend des affections non néoplasiques telles que l'anémie dysérythropoïétique congénitale, l'anémie hémolytique, la carence en vitamine B12 / folate et l'infection. Les affections néoplasiques à distinguer de la LAM6 sont les néoplasmes myéloïdes à prédominance érythroïde à l'instar des syndromes myélodysplasiques (SMD), la LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies, LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes et LAM post-chimiothérapie [4].

## CONCLUSION

La LEP est une entité rare, de pronostic sombre. Lorsque les cellules sont très immatures et morphologiquement atypiques, l'immunophénotypage est l'examen clé qui permet de caractériser et de classer les cellules blastiques.

## RÉFÉRENCES

- [ 1 ] Bennet, J. M, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Granick HR, Sultan C. Proposed Revised Criteria for the Classification of Acute Myeloid Leukemia. *Ann Intern Med* 1985; 103(4): 620-5.
- [ 2 ] Vardiman, J. W, Harris N.L, Brunning R.D. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100(7): 2292-302.
- [ 3 ] Hasserjian, R. P, Zuo, Z., Garcia, C., Tang, G., Kasyan, A., Luthra, R., ... Wang, S. A. Acute erythroid leukemia: a reassessment using criteria refined in the 2008 WHO classification. *Blood* 2010; 115(10): 1985-92.
- [ 4 ] Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., Vardiman, J. W. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127(20): 2391-405
- [ 5 ] Matutes E, Killick S.B. Acute Erythroid leukemias *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. 2002 ; 6(4) :292-3
- [ 6 ] Tlamçani, I., Benjelloun, S., Yahyaoui, G., & Amrani, M. H. Leucémie aigue érythroblastique: à propos de sept observations. *PAMJ* 2014 ; 18 :61
- [ 7 ] Khan SF, Mahmood K, Ahmad A. Pure Erythroid Leukemia: The Sole Acute Erythroid Leukemia. *Int J Bone Marrow Res*. 2017; 1: 1-5
- [ 8 ] Béné, M. C., Nebe, T., Bettelheim, P., Buldini, B., Bumbea, H., Kern, W., ... Porwit, A. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. *Leukemia* 2011; 25(4):567-74.
- [ 9 ] Wang, W., Wang, S. A., Medeiros, L. J., & Khoury, J. D. Pure erythroid leukemia. *Am. J. Hematol* 2017; 92(3), 292:6.
- [ 10 ] Linu J A, Udupa N MS, Madhumathi DS, Lakshmaiah KC, Babu K G, Lokanatha D, Babu MC S, Lokesh KN, Rajeev LK, and Rudresha AH. Study of clinical, haematological and cytogenetic profile of patients with acute erythroid leukaemia. *ecancer* 2017. 10 (11): 712

# Forme infantile classique de la maladie de pompe : a propos de 2 cas

Hammami. O<sup>(1)</sup>, Chelly. I<sup>(1)</sup>, Barbaria. W<sup>(1)</sup>, Boudabbous. H<sup>(2)</sup>, Ben Chehida. A<sup>(2)</sup>,  
Abdelmoula. S<sup>(2)</sup> Khamassi. I<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Service de pédiatrie hôpital universitaire Habib Bougatfa de Bizerte. Tunisie

<sup>(2)</sup> Service de pédiatrie et maladies héréditaires du métabolisme hôpital La Rabta

## RÉSUMÉ

### Objectifs

Illustrer les particularités diagnostiques de la glycogénose de type II et souligner l'apport de l'enzymothérapie substitutive.

### Observations

Nous rapportons deux cas de forme infantile de la maladie de Pompe (MP) avec cardiomyopathie hypertrophique secondaire. Le premier cas était un nourrisson de sexe féminin âgé de 6 mois qui présentait une hypotonie, une hépatomégalie avec mauvaise prise pondérale. Une atteinte myogène a été objectivée à l'électromyogramme. L'évolution était fatale à l'âge de 9 mois dans un tableau de décompensation cardiaque sévère. Le deuxième cas était un nourrisson de sexe féminin âgé de 4 mois qui présentait la même symptomatologie. Le diagnostic de MP a été réalisé par un dosage sanguin de l'alpha-glucosidase et par l'étude génétique. Une enzymothérapie substitutive a été initiée chez le deuxième malade avec une amélioration clinique.

### Conclusion

La MP est une maladie métabolique grave qui conduit au décès au cours de la première année en l'absence d'un diagnostic et d'un traitement par enzymothérapie précoce.

**Mots clés :** Maladie de Pompe, forme infantile, cardiomyopathie hypertrophique, enzymothérapie substitutive.

## ABSTRACT

**Aim:** This paper attempts to illustrate the diagnostic features of glycogenosis type II and to underline the contribution of enzyme replacement therapy.

**Observations:** We are presenting two cases of infantile form of Pompe's disease (PD) with secondary hypertrophic cardiomyopathy. The first case was a 6-month-old female infant who presented with hypotonia, hepatomegaly and growth delay. Myogenic damage was observed on electromyography.

The evolution was fatal at the age of 9 months due to heart failure. The second case was a 4-month-old female infant with the same symptomatology. The diagnosis of PD was made by blood alpha-glucosidase and genetic assays. Enzyme replacement therapy was initiated in the second patient with clinical improvement.

### Conclusion

PD is a serious metabolic disease that leads to death within the first year of life in 95% of cases. The prognosis of this disease has changed since the implementation of enzyme replacement therapy.

**Key words:** Pompe disease, infantile form, hypertrophic cardiomyopathy, enzyme replacement therapy.

---

Corresponding author :

**Khalsi Fatma**

Hôpital Béchir Hamza Tunis, Service de Pédiatrie B, Tunis, Tunisie

E-mail: khalsif@gmail.com

## INTRODUCTION

La maladie de Pompe (MP) ou glycogénose de type II est une pathologie de transmission autosomique récessive. Sa prévalence est estimée à 1 pour 40 000 naissances vivantes [1,2]. Il s'agit d'une maladie de surcharge lysosomale, liée à un déficit génétique en alpha-glucosidase acide (GAA) ou maltase acide, qui touche avec prédilection le cœur et le muscle squelettique [3]. L'accumulation intra-lysosomale du glycogène au niveau de ces tissus entraîne une détérioration de la fonction contractile, évoluant vers une cardiomyopathie hypertrophique (CMH), une myopathie et une insuffisance respiratoire. La MP comporte trois phénotypes distincts, allant de la forme infantile débute dans les premiers mois de la vie caractérisée par une atteinte musculaire et cardiaque sévère, jusqu'à des formes de l'adulte pouvant se révéler à tout âge et habituellement sans atteinte cardiaque [4,5]. Depuis 2004, un traitement spécifique par thérapie enzymatique substitutive (TES) est disponible et a permis de transformer le pronostic de cette pathologie [6]. Nous rapportons deux observations cliniques de la forme infantile de la MP, chez deux nourrissons.

### Première observation :

La première observation est celle d'un nourrisson de sexe féminin, adressée à l'âge de 6 mois pour exploration d'une hypotonie avec une mauvaise prise pondérale. Il s'agit du deuxième enfant d'un couple non apparenté, originaire de Bizerte. La grossesse était menée sans complication. L'accouchement était à terme, avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine et une trophicité normale.

Les premiers signes cliniques ont apparu dès l'âge de trois mois, avec une hypotonie, une faible succion et des difficultés respiratoires. L'examen clinique a retrouvé :

- Des signes de surcharge (macroglossie et hépatomégalie avec une flèche hépatique à 9 cm)
- Une hypotonie généralisée
- Des réflexes ostéo-tendineux abolis aux quatre membres et des réflexes cutanés plantaires indifférents
- Une amyotrophie
- Des doigts en griffe et des orteils en marteau
- Tachycardie à 158 bpm avec un souffle holosystolique mésocardiaque.

Le bilan biologique a montré une cytolysé hépatique (Alanine Aminotransférase (ALAT) à 71 U/L soit 2 fois la normale et Aspartate Aminotransférase (ASAT) à 405 U/L soit 10 fois la normale), Créatine Phosphokinase (CPK) 291 U/l (normale) et Lactate Déshydrogénase (LDH) 2362 U/L (10 fois la normale).

La radiographie du thorax a noté une cardiomégalie avec un rapport cardio-thoracique à 0,68. L'échocardiographie a objectivé une cardiomyopathie hypertrophique (CMH) avec un ventricule gauche dilaté à paroi hypertrophiée (figure 1). Un traitement symptomatique à base de diurétique et d'inhibiteur de l'enzyme de conversion a été alors instauré. L'électromyogramme (EMG) a montré une atteinte myogène.

Le diagnostic d'une glycogénose était fortement suspecté devant les données cliniques et paracliniques.

Ce diagnostic a été confirmé par la biopsie musculaire avec dosage de l'activité sérique de l'alpha-glucosidase acide (GAA) qui a conclu à un déficit total.

L'évolution était fatale à l'âge de 9 mois dans un tableau de décompensation cardiaque sévère. Une confirmation génétique n'a pas pu être réalisée chez le cas index. Cependant, les parents ont bénéficié d'un conseil génétique avec étude d'hétérozygotie ayant permis de retrouver deux mutations d'épissage différentes à l'état hétérozygote du gène GAA : c.258dup (p.Asn87Glnfs\*9) dans l'exon 2 chez le père et c.1431del (p.Ile477Metfs\*43) dans l'exon 9 chez la mère, ce qui entraîne l'apparition d'un codon stop prématuré dans les deux cas. Un diagnostic prénatal a été réalisé au cours d'une grossesse suivante et a montré que le fœtus était indemne de la maladie.

### Deuxième observation :

La première observation est celle d'un nourrisson de sexe féminin, hospitalisée à l'âge de 4 mois pour fièvre et hypotonie.

Il s'agit du premier enfant d'un couple non apparenté, originaire de Bizerte. Pas d'antécédents familiaux connus de pathologie héréditaire ou de décès en bas âge. La grossesse était menée sans complication. L'accouchement était à terme, avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine et une trophicité normale.

Le début de la symptomatologie remonte au premier mois de la vie, marqué par une hypotonie, une gêne respiratoire progressive et des difficultés alimentaires. L'examen en admission trouvait :

- Une fièvre à 38,5°C
- Un poids à 5 000 g (-3DS), une taille à 60 cm (-1DS) et un périmètre crânien à 40 cm (Moyenne)
- Une pâleur cutanéomuqueuse
- Une hypotonie généralisée avec une faible réactivité
- Des réflexes ostéo-tendineux abolis aux quatre membres
- Une amyotrophie
- Une tachycardie (fréquence cardiaque à 160 bat/min), avec un souffle systolique à l'auscultation cardiaque
- Des signes de lutte respiratoire
- Une hépatomégalie (flèche hépatique à 8 cm).

Au bilan biologique : une anémie hypochrome microcytaire à 9,9 g/dl, ALAT 76 U/l (2 fois la normale), ASAT 212 U/L (4 fois la normale), CPK 474 U/l (2 fois la normale) et LDH 811 (3 fois la normale).

L'ECG a montré un PR court et des complexes fins avec des signes en faveur d'une hypertrophie ventriculaire gauche.

La radiographie thoracique a montré une cardiomégalie. L'échocardiographie a objectivé une CMH biventriculaire type IV selon la classification de Maron avec une hypertrophie concentrique du ventricule gauche étendue au ventricule droit (figure 1).



**Figure 1:** hypertrophie ventriculaire.

L'échographie abdominale a retrouvé une hépatomégalie homogène de surcharge métabolique. Devant la cardiomyopathie hypertrophique, l'hépatomégalie et les anomalies du bilan musculaire, le diagnostic de glycogénose de type II était le plus probable. L'EMG a montré un tracé myogène.

Le dosage de l'activité sérique de l'alpha-glucosidase a conclu à un déficit total (activité enzymatique lysosomale à 0 µmol/l/h). La biologie moléculaire a objectivé une double mutation homozygote du gène GAA : c.1210G>A (p.Asp404Asn).

Une enzymothérapie substitutive par Myzozyme\* a été alors initiée à la dose de 20 mg/Kg, par perfusion intraveineuse, toutes les deux semaines après évaluation du statut CRIM qui est revenu positif. Avec un recul de 9 mois, une décompensation cardiaque est survenue avec évolution défavorable à l'âge de 15 mois.

Le tableau I résume les caractéristiques cliniques, paracliniques et évolutifs des deux malades étudiés.

**Tableau I :** Récapitulatif des observations rapportées de la forme infantile maladie de Pompe

	Malade 1	Malade 2
Genre	F	F
Antécédents familiaux	-	-
Age de début	2 mois	1 mois
Examen physique	Signes de surcharge Hypotonie Insuffisance cardiaque	Signes de surcharge Hypotonie Insuffisance cardiaque
Biologie	Cytolyse hépatique Augmentation LDH	Cytolyse hépatique Augmentation CPK et LDH Anémie
Echocardiographie	CMH	CMH biventriculaire
EMG	Tracé myogène	Tracé myogène
Activité enzymatique	Fibroblastes : déficit total en GAA	Sang : déficit total en GAA
Etude génétique	Chez les parents : 2 mutations hétérozygote du gène GAA	Double mutation homozygote du gène GAA
Traitement	Symptomatique	Symptomatique + enzymothérapie substitutive
Evolution	Décompensation cardiaque sévère : décès à 9 mois	Recul de 11 mois : amélioration clinique

EMG : électromyogramme, F : féminin, CPK : créatine phosphokinase, LDH : lactate déshydrogénase, CMH : cardiomyopathie hypertrophique, GAA : alpha-glucosidase acide

## DISCUSSION

A travers ces deux observations, nous avons remarqué que les caractéristiques cliniques étaient semblables à ceux rapportées dans la littérature [5,9]. Les symptômes initiaux de la forme classique commencent dans la première moitié de la première année de vie, l'âge au moment de la révélation de la maladie était aussi conforme à la plupart des séries de la littérature : 5,3 mois dans celle de van den Hout [5] et 4,7 mois pour Kishnani [10].

Les signes fonctionnels sont dominés par l'hypotonie, les signes respiratoires et les difficultés alimentaires et la cardiomyopathie hypertrophique du ventricule gauche, la majorité des malades présentaient une CMH (87,5% dans la série de Kishnani [10] et 100% dans la série de Van Den Hout [5]).

L'aspect de l'électrocardiogramme (ECG), avec des QRS hypervoltés et un PR court évoquant une glycogénose myocardique, contribue de même au diagnostic [9]. L'augmentation des enzymes musculaires était aussi un élément d'orientation, en l'occurrence l'élévation du taux de l'ASAT. Les auteurs ont constaté que les transaminases augmentaient avec la progression de la maladie et étaient plus sensibles comme paramètre de suivi que la CPK [11].

L'EMG réalisé chez nos deux malades a montré un tracé myogène. Les recherches neurophysiologiques dans le cadre de la MP ont montré qu'une atteinte myogène est détectée dans 71% des cas, et que l'EMG peut être normal dans 10 à 20% des cas [12]. Ainsi, un EMG normal ne doit pas exclure une MP.

Le diagnostic de la MP repose sur le dosage enzymatique de l'activité de la GAA, également appelée maltase acide. Ce dosage pourrait être effectué à partir de différents prélèvements : goutte de sang sur papier buvard, sang périphérique (lymphocytes ou leucocytes), biopsie cutanée (fibroblastes) ou musculaire [3]. L'étude génétique était réalisée chez les parents dans le premier cas, qui était rapidement décédé, et chez le cas index dans la deuxième observation. La variante allélique retrouvée était différente de celles rapportées dans la série chinoise de Lijun Fu et al. [13], dans laquelle la mutation la plus courante étant c.1935CNA (25%).

La forme infantile de la MP doit faire l'objet d'une évaluation du statut CRIM (Cross Reactive Immunological Material) avant l'initiation de la TES [14,15]. Le statut CRIM a un intérêt pronostique et consiste à déterminer la présence ou non d'une protéine native résiduelle par Western Blot. En effet, Chez les patients CRIM positifs, la présence d'une activité enzymatique résiduelle est associée à une forme moins sévère. A l'inverse, les patients CRIM négatif, n'ayant pas d'enzyme native résiduelle détectable, ont un phénotype plus sévère [15]. Parmi nos patients, seulement le deuxième cas a bénéficié d'une TES par Myzozyme\*. En l'absence du traitement, le premier malade rapporté est décédé avant la confirmation génétique du diagnostic. Les effets indésirables décrits du Myzozyme\* sont majoritairement à type de réactions d'anaphylaxie. Il est contre indiqué en cas d'hypersensibilité au médicament, à la substance

active ou à l'un des excipients. Aucun effet indésirable n'a été signalé jusque-là chez notre malade. En pratique, les perfusions de 20mg/kg sont réalisées toutes les deux semaines en milieu hospitalier. Des doses plus élevées peuvent causer des complications telles que : un syndrome néphrotique [16], des réactions sévères d'anaphylaxie ou la formation d'anticorps dirigés contre des protéines thérapeutiques (anti-rhGAA) [17]. Les patients qui ont bénéficié d'une TES doivent être suivis régulièrement, avec une évaluation de la croissance staturopondérale, du développement psychomoteur et un examen somatique complet. Un contrôle des enzymes musculaires et de l'échocardiographie est aussi indispensable. A long terme, il pourrait exister une perte d'efficacité de la TES probablement liée à une atteinte du système nerveux central, ce qui incite à rechercher de nouvelles approches thérapeutiques ou à les combiner.

Finalement, nous signalons l'intérêt du dépistage systématique néonatal de la MP qui présente une alternative évidente pour le diagnostic précoce, principalement en raison du système de dépistage qui est déjà en place pour d'autres maladies dans la plupart des pays développés et la disponibilité actuelle d'un traitement efficace pour cette pathologie [2]. En Tunisie, en l'absence d'un dépistage néonatal de la MP, un diagnostic précoce est orienté par la constatation d'une hypotonie et d'une cardiomégalie à la radiographie thoracique. L'existence d'une CMH et d'un aspect caractéristique à l'ECG permettent d'évoquer le diagnostic de MP et d'orienter les dosages enzymatiques et l'étude génétique.

## Conclusion

Nos observations et l'ensemble des données de la littérature suggèrent qu'un diagnostic et un traitement hormonal substitutif à un stade précoce de la maladie sont essentiels pour améliorer le pronostic des malades ayant eu une forme infantile de la maladie de Pompe.

## RÉFÉRENCES

- [ 1 ] Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arvanitopoulos E, Chen Y, Rom WN, Codd, et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. *Am J Med Genet.* 1998;79:69-72.
- [ 2 ] Bodamer O, Scott CR, Giugliani R. Pompe Disease Newborn Screening Working Group; on behalf of the Pompe Disease Newborn Screening Working Group. *Newborn Screening for Pompe Disease.* *Pediatrics.* 2017;140:S4-13.
- [ 3 ] Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. *Neurotherapeutics.* 2018;15(4):928-42.
- [ 4 ] Güngör D, Reuser AJ. How to describe the clinical spectrum in Pompe disease? *Am J Med Genet.* 2013;161A:399-400.
- [ 5 ] van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The BT, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics.* 2003;112(2):332-40.
- [ 6 ] Chakrapani A, Vellodi A, Robinson P, Jones S, Wraith JE. Treatment of infantile Pompe disease with alglucosidase alpha: the UK experience. *J Inher Metab.* 2010;33:747-50.
- [ 7 ] Hers HG. Alpha-Glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease). *Biochem J.* 1963;86:11-6.
- [ 8 ] van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet.* 2008;372:1342-53. *ical spectrum in Pompe disease? Am J Med Genet.* 2013;161A:399-400.
- [ 9 ] Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr.* 2006;148(5):671-6.
- [ 10 ] Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *J Pediatr.* 2004;144(5 Suppl):S35-43.
- [ 11 ] Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA, Loonen MC, Hop WJ, Reuser AJ, van der Ploeg AT. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol.* 2005;252(8):875-84.
- [ 12 ] Dasouki M, Jawdat O, Almadhoun O, Pasnoor M, McVey AL, Abuzinadah A, et al. disease: literature review and case series. *Neurol Clin.* 2014;32(3):751-76.
- [ 13 ] Fu L, Qiu W, Yu Y, Guo Y, Zhao P, Zhang X, et al. Clinical and molecular genetic study of infantile-onset Pompe disease in Chinese patients: identification of 6 novel mutations. *Gene.*
- [ 14 ] Sun B, Bird A, Young SP, Kishnani PS, Chen YT, Koeberl DD. Enhanced response to enzyme replacement therapy in Pompe disease after the induction of immune tolerance. *Am J Hum Genet.* 2007;81(5):1042-9.
- [ 15 ] Bali DS, Goldstein JL, Banugaria S, Dai J, Mackey J, Rehder C, Kishnani PS. Predicting cross-reactive immunological material (CRIM) status in Pompe disease using GAA mutations: lessons learned from 10 years of clinical laboratory testing experience. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012;160C(1):40-9.
- [ 16 ] Hunley TE, Corzo D, Dudek M, Kishnani P, Amalfitano A, Chen YT, et al. Nephrotic syndrome complicating alpha-glucosidase replacement therapy for Pompe disease. *Pediatrics.* 2004;114(4):e532-5.

# Hyperthyroïdie néonatale : un diagnostic n'est pas toujours facile !

## Neonatal hyperthyroidism: a diagnosis is not always easy!

Regaieg. C <sup>(1,2)</sup>, Ayedi. F <sup>(1,2)</sup>, Charfi <sup>(1,2)</sup>, Kolsi <sup>(1,2)</sup>, Bouraoui <sup>(1,2)</sup>, Ben Hamed. A <sup>(1,2)</sup>  
Regaieg.R <sup>(1,2)</sup>, Gargouri . A <sup>(1,2)</sup>, Ben Thebet . A <sup>(1,2)</sup>, Hmida . N <sup>(1,2)</sup>

<sup>(1)</sup> Centre Hospitalo-Universitaire Hédi-Chaker, Service de Néonatalogie 3000, Sfax, Tunisie

<sup>(2)</sup> Université de Sfax, Faculté de Médecine de Sfax 3029, Sfax, Tunisie

### RÉSUMÉ

La maladie de Basedow expose au risque thyrotoxicose foetale ou néonatale. Lorsqu'elle est connue avant la grossesse, justifie une surveillance bien établie du fœtus et du nouveau-né permettant ainsi une prise en charge précoce et adaptée. Nous rapportons l'observation d'une hyperthyroïdie néonatale secondaire à une maladie de Basedow maternelle traitée par l'irathérapie afin de discuter la difficulté de prise en charge de cette pathologie. Le néonatalogiste doit savoir évoquer cette pathologie thyroïdienne même en cas de maladie thyroïdienne maternelle guérie du fait du risque de complications cardiaques et des séquelles neurologiques.

**Mots clés :** Hyperthyroïdie, nouveau-né, maladie de Basedow, prise en charge

### ABSTRACT

Graves' disease poses a risk of fetal or neonatal thyrotoxicosis. When known before pregnancy, justifies well-established monitoring of the fetus and newborn, thus allowing early and appropriate management. We report the case of neonatal hyperthyroidism secondary to maternal Graves' disease treated with irathérapie in order to discuss the difficulty of management of this pathology. The neonatologist must be able to evoke this thyroid pathology even in the event of cured maternal thyroid disease due to the risk of cardiac complications and neurological sequelae.

**Key words:** Hyperthyroidism, newborn, Graves' disease, management

### INTRODUCTION

L'hyperthyroïdie néonatale est une pathologie rare, le plus souvent secondaire à une maladie de Basedow maternelle. Environ 0,2% des femmes enceintes ont une maladie de Basedow et, parmi celles-ci, 1 à 2% de leurs nouveau-nés présentent une hyperthyroïdie à la naissance (1). C'est une urgence diagnostique et thérapeutique du fait des complications cardiaques et des séquelles neurologiques qu'elle peut engendrer (2). Si les antécédents maternels ne sont pas connus, le diagnostic peut être difficile et la mise en route du traitement retardé. Nous rapportons l'observation d'une hyperthyroïdie néonatale secondaire à une maladie de Basedow maternelle traitée par l'irathérapie afin de discuter la difficulté de prise en charge de cette pathologie.

### OBSERVATION

Il s'agissait d'un nouveau-né de sexe masculin issu d'un mariage non consanguin. La mère avait 41 ans, deuxième geste deuxième pare et aux antécédents d'hypothyroïdie sous traitement hormonal substitutif depuis 15 ans. Cette grossesse était mal suivie compliquée d'une hypertension gravidique. L'accouchement était à 36 semaines d'aménorrhée (SA) par césarienne pour une tachycardie foetale. L'adaptation à la vie extra utérine était bonne. Le nouveau-né avait une hypotrophie à périmètre crânien conservé (poids = 2200g soit <10ème percentile ; taille = 47cm soit 25ème percentile ; périmètre crânien = 31,5cm 25ème percentile). L'enfant a été hospitalisé à la naissance pour une détresse respiratoire néonatale transitoire. Le bilan infectieux

Corresponding author :

**Regaieg Chiraz**

Service de Néonatalogie, Centre Hospitalo-Universitaire Hédi-Chaker, Sfax, Tunisie

Faculté de Médecine de Sfax, Université de Sfax 3029, Sfax, Tunisie

E-mail: chirazregaieghentati@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6758-0378

était négatif. Au cours de l'hospitalisation, il avait présenté une tachycardie sinusale isolée qui a spontanément régressé. En absence de signes de dysthyroïdie et compte tenu de l'évolution favorable, le nouveau-né est rentré à son domicile à J5 de vie après un bilan thyroïdien. Revu au quinzième jour de vie à la consultation externe, l'enfant était excitable avec un bon tonus axial et périphérique, un bon réflexe de succion et une fontanelle antérieure normo tendue. Il avait des yeux globuleux avec éclat du regard et une tachycardie à 196 battements/min. Par ailleurs, l'examen du cou n'a pas objectivé un goitre palpable et le reste de l'examen cardiovasculaire était sans anomalies. L'électrocardiogramme avait objectivé une tachycardie sinusale avec des extrasystoles auriculaires et ventriculaires. Le tableau clinique avait fait suspecter une hyperthyroïdie néonatale. Le diagnostic a été confirmé par un taux de la thyroxine libre (FT4) extrêmement élevé (78 pmol/L ; normale = 8 - 18) et un taux de thyroïdostimuline (TSH) effondré (< 0,001 µU/L ; normale = 0,25 - 4). L'échographie thyroïdienne était normale. L'origine auto-immune a été rapidement confirmée par la présence d'anticorps anti-récepteurs de la TSH (TRAK) chez le nouveau-né. Le nouveau-né a bénéficié d'un traitement à base de thiamazole (0,5mg/kg/jour en 2 prises) en association avec le propranolol (2 mg/kg/jour en 3 prises). L'évolution était rapidement favorable avec disparition des signes cliniques au bout de 48 heures permettant d'arrêter le propranolol au bout de 3 jours. La surveillance hématologique n'a pas mis en évidence de neutropénie. La normalisation du bilan thyroïdien et la disparition des anticorps TRAK nous a permis d'arrêter du traitement au bout de deux mois. Après un recul de 4 ans, l'enfant avait une bonne croissance staturopondérale et un développement psychomoteur normal. L'anamnèse maternelle rétrospective a révélé une maladie de Basedow maternelle antérieure traitée depuis quinze ans par l'iode isotopique. Depuis lors, la mère est sous traitement substitutif par hormones thyroïdiennes pour hypothyroïdie iatrogène. Son dernier bilan thyroïdien fait 3 mois avant l'accouchement a montré une FT4 à 12,43 pmol/L et une TSH = 6 µU/ml. Le dosage des TRAK n'a pas été fait chez la mère. La recherche d'anticorps anti-thyroglobuline et anti-thyro-peroxydase s'est avérée négative chez la mère et le nouveau-né alors que

## DISCUSSION

L'hyperthyroïdie néonatale peut être la conséquence de deux pathologies bien distinctes. La première est d'origine auto-immune, c'est la maladie de Basedow. La seconde, beaucoup plus rare, est liée à des anomalies du récepteur de la TSH à type de mutation activatrice de novo et est responsable d'une hyperthyroïdie congénitale, permanente, non familiale et génétiquement déterminée par augmentation de la sécrétion d'hormones thyroïdiennes en l'absence d'anticorps auto-immuns (3).

En cas de maladie de Basedow, l'état d'hyperthyroïdie néonatale est dû au passage transplacentaire des anticorps maternels qui stimulent la thyroïde foetale en

se liant au récepteur de la TSH : thyroid stimulating immunoglobulin (TSI) ou thyrotropin receptor stimulating antibodies (TRAB). Ce risque persiste même après une thyroïdectomie ou une guérison maternelle, car elle peut être encore productrice d'anticorps potentiellement responsables de thyrotoxicose foetale ou néonatale (4,5).

Lorsque le diagnostic de maladie de Basedow est méconnu, il peut retarder le diagnostic de thyrotoxicose néonatale comme dans notre observation. En fait, la mère de notre patient a antérieurement été traitée par l'iode radioactif pour une maladie de Basedow, mais présentant toujours, des années plus tard des anticorps pouvant dès lors être transmis au foetus (5). Le suivi de la grossesse était irrégulier, ce qui explique la méconnaissance de la dysthyroïdie. Ceci traduit sans doute le manque de sensibilisation de la mère aux risques auxquels elle est exposée ainsi que son foetus en l'absence de traitement. Il est nécessaire d'établir une parfaite communication entre les différents intervenants (obstétricien, endocrinologue et néonatalogiste) et la mère dès le début de la grossesse ou mieux, avant la conception, afin d'assurer un suivi optimal de cette grossesse à risque.

Le suivi de la grossesse chez la femme enceinte ayant une maladie de Basedow doit commencer le plus précocement possible non seulement du fait des risques encourus par la mère : insuffisance cardiaque, avortement, prééclampsie (6), mais aussi pour le foetus : prématurité, retard de croissance intra-utérin, hyperthyroïdie foetale et néonatale (2).

Ainsi, toute femme enceinte qui a des antécédents même lointains de maladie de Basedow doit bénéficier d'une recherche répétée des anticorps anti-récepteurs de la TSH (TRAK). Il est recommandé de faire un dosage des TRAK entre 20 et 24 SA et un dosage régulier de la TSH et de FT4 toutes les 2 à 6 semaines. Si le taux des TRAK est plus que 3 fois de la normale, une surveillance rapprochée de la fréquence cardiaque, de la croissance, de la quantité du liquide amniotique, d'un éventuel goitre foetal...par une échographie s'impose (7).

À la naissance, une évaluation minutieuse et une surveillance de tout nouveau-né de mère atteinte de maladie de Basedow doivent être effectués. Le dépistage de l'hyperthyroïdie néonatale doit être fait systématiquement par le dosage de la TSH, FT4, FT3 et TRAK au niveau sang du cordon et dans les premières 48 heures de vie. Ces dosages reflètent la fonction thyroïdienne foetale, mais en cas de franche anomalie de la TSH, une vigilance clinique et biologique néonatale accrue s'impose. En cas de positivité des TRAK, un bilan comprenant FT4 et TSH doit être réalisé entre le 3ème et le 5ème jour de vie (2,8). Par ailleurs, un contrôle du bilan thyroïdien entre le 10ème et le 14ème jour est nécessaire car cette hyperthyroïdie peut manquer les premiers jours suivant la naissance par l'effet des antithyroïdiens de synthèse (ATS) pris par la mère ou encore par le passage d'anticorps bloquant la liaison de TSH sur les récepteurs membranaires thyroïdiens (TSH binding inhibitory immunoglobulin TBII) (2,9). Un dosage des TRAK et une évaluation rapide de la fonction thy-

roïdienne n'ayant pas été possibles dans notre hôpital, il aurait été plus prudent de garder le nouveau-né en observation à l'hôpital au moins jusqu'à la récupération du résultat du premier bilan thyroïdien. Dans tous les cas, les parents doivent être bien informés des signes cliniques suggestifs d'hyperthyroïdie chez le nouveau-né (10).

Cliniquement, les signes de thyrotoxicose apparaissent à la naissance ou peuvent être retardés d'une dizaine de jours du fait du passage transplacentaire des antithyroïdiens de synthèse pris par la mère (2). Chez notre patient, la tachycardie transitoire aurait dû alerter d'une éventuelle hyperthyroïdie néonatale d'autant plus qu'elle représente le signe d'appel le plus fréquemment décrit pendant la période néonatale (11). Le tableau est devenu par la suite très évocateur devant l'association d'une tachycardie sinusale, des yeux globuleux avec éclat du regard et de l'irritabilité. D'autres signes cliniques sont décrits dans la littérature comme la mauvaise prise pondérale, l'exophtalmie, le goitre, l'hypertension artérielle, la diarrhée, l'érythème diffus et l'insomnie... (2,8,11).

Dès la confirmation de l'hyperthyroïdie, le traitement doit être débuté. Les antithyroïdiens de synthèse les plus fréquemment utilisés sont les thionamides : Carbimazole et son métabolite actif, Methimazole. Ces médicaments inhibent la synthèse des hormones thyroïdiennes en interférant avec l'iodation des résidus tyrosines par la thyroperoxydase dans la thyroglobuline. La posologie du Carbimazole ou du Methimazole est de 0,5 à 0,8 mg/kg/jour en 3 prises. Le Propylthiouracile (PTU) permet aussi de bloquer la conversion de thyroxine (T4) en triiodothyronine (T3) (2,12). Sous traitement, une surveillance de la numération formule sanguine est nécessaire parce que le principal effet indésirable grave de ces ATS est l'agranulocytose. Cette dernière complication est plus fréquente et plus grave avec le PTU. Par conséquent, il ne devrait plus jamais être prescrit en cas d'hyperthyroïdie néonatale (8). Un traitement symptomatique par un Béta-bloquant (Propranolol 2 mg/kg/jour en 3 prises) est associé en cas de tachycardie de plus de 165 battements par minute ou en cas d'insuffisance cardiaque (11). Une supplémentation par L-thyroxine doit être envisagée dès la baisse de la FT4 pour éviter toute hypothyroïdie secondaire à la freination thyroïdienne. Une surveillance régulière clinique et biologique (taux de la TSH, de FT4 et des TRAK) doit être obligatoire afin d'adapter la posologie pour ne pas basculer dans l'hypothyroïdie. La durée moyenne du traitement recommandé est en moyenne de 6 à 12 semaines jusqu'à la disparition des TRAK (2,13). Bien qu'elle soit transitoire, cette hyperthyroïdie doit être traitée pour éviter les complications à court terme : l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle pulmonaire ou la compression trachéale par le goitre et le décès néonatal dont le risque est estimé entre 16% et 25%. A long terme, les principales séquelles neurologiques sont la craniosténose et la déficience intellectuelle et les anomalies du développement psychomoteur (2,11).

## CONCLUSION

La prise en charge d'un nouveau-né de mère ayant une pathologie thyroïdienne impose la réalisation rapide d'un bilan thyroïdien et une surveillance clinique prolongée en tenant compte de la phase silencieuse de la maladie. Il faut savoir évoquer le diagnostic, même en l'absence de pathologie maternelle identifiée, en raison de sa gravité en l'absence de prise en charge.

## REFERENCES

- [ 1 ] Polak M. Hyperthyroidism in early infancy: pathogenesis, clinical features and diagnosis with a focus on neonatal hyperthyroidism. *Thyroid*. déc 1998;8(12):1171-7.
- [ 2 ] Couturier C, Cneude F, Spiteri A, Nugues F, Debillon T. Neonatal hyperthyroidism: A sometimes challenging diagnosis. *Arch Pediatr*. juill 2017;24 (7):622-4.
- [ 3 ] Fisher DA, Nelson JC, Carlton EI, Wilcox RB. Maturation of human hypothalamic-pituitary-thyroid function and control. *Thyroid*. mars 2000;10(3):229-34.
- [ 4 ] Léger J, Carel JC. Hyperthyroidism in childhood: causes, when and how to treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5 Suppl 1(Suppl 1):50-6.
- [ 5 ] Dierickx I, Decallonne B, Billen J, Vanhole C, Lewi L, De Catte L, et al. Severe fetal and neonatal hyperthyroidism years after surgical treatment of maternal Graves' disease. *J Obstet Gynaecol*. févr 2014;34(2):117-22.
- [ 6 ] Ogilvy-Stuart AL. Neonatal thyroid disorder. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. nov 2002;87(3): F165-171.
- [ 7 ] Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. oct 2011;21(10):1081-125.
- [ 8 ] Petignot S, Nyamugabo K, Socin HV, Parent AS, Lebrethon MC. [Neonatal hyperthyroidism: clinical pattern and therapy]. *Rev Med Liege*. oct 2013;68(10):531-6.
- [ 9 ] van der Kaay DCM, Wasserman JD, Palmert MR. Management of Neonates Born to Mothers with Graves' Disease. *Pediatrics*. avr 2016;137(4): e20151878.
- [ 10 ] Banakar MK, Formosa M. Serum thyroid function tests in neonates of mothers with thyroid disease. *Indian J Pediatr*. juill 2011;78(7):870-3.
- [ 11 ] Guérin B, Vautier V, Boin-Gay V, Estrade G, Choulot JJ, Doireau V. Hyperthyroïdie néonatale sévère, révélatrice d'une maladie de base-

dow maternelle. Annales d'Endocrinologie. avr 2004;65(2):125-30.

- [ 12 ] Elouarradi N, El Mghari G, El Ansari N. Difficultés de prise en charge de la maladie de Basedow chez l'enfant : à propos d'un cas. Pan Afr Med J. 2018 ;30.
- [ 13 ] Ben Ameer K, Chioukh FZ, Marmouch H, Ben Hamida H, Bizid M, Monastiri K. Hyperthyroïdie néonatale et maladie de Basedow maternelle. Archives de Pédiatrie. 2015 ;22(4) :387-9.

# Cause rare de thrombophilie chez l'enfant : le déficit en mthfr

## A rare cause of thrombophilia in children: the mthfr mutation

**Khalsi. F** <sup>(1,2)</sup>, **Hammami. H** <sup>(1,2)</sup>, **Mestiri. Y** <sup>(1,2)</sup>, **Kebaier. S** <sup>(1,2)</sup>, **Hamouda. S** <sup>(1,2)</sup>,  
**Douira. W** <sup>(1,3)</sup>, **Boussetta. K** <sup>(1,2)</sup>

<sup>(1)</sup> Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie

<sup>(2)</sup> Hôpital Béchir Hamza Tunis, Service de Pédiatrie B, Tunis, Tunisie

<sup>(3)</sup> Hôpital Béchir Hamza Tunis, Service de Radiologie, Tunis, Tunisie

### RÉSUMÉ

L'association entre l'hyperhomocystéinémie et les accidents thromboemboliques est actuellement largement évoquée. Les causes d'hyperhomocystéinémie sont multiples, aussi bien héréditaires qu'acquises. L'anomalie héréditaire la plus fréquente est la mutation de la Méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR). C'est une maladie autosomique récessive affectant le métabolisme intracellulaire du folate touchant ainsi plusieurs organes et donnant des manifestations cliniques multiples.

Notre objectif est de mettre en évidence l'imputabilité de la mutation MTHFR dans la survenue d'accidents thromboemboliques à travers l'étude d'un dossier d'une patiente suivie au service de pédiatrie B à l'hôpital Béchir hamza Tunis.

Il s'agit d'une fille âgée de 3 ans issue d'un mariage non consanguin sans antécédents particuliers, ayant un bon développement psychomoteur, admise pour une altération de l'état de conscience dans un contexte d'apyrexie. L'examen a montré une pâleur conjonctivale, un score de Glasgow à 9/15, l'absence d'un syndrome méningé, des réflexes ostéo-tendineux vifs et des réflexes cutanés plantaires en extension en bilatérale. Par ailleurs le reste de l'examen somatique est sans anomalies. Un angioscanner cérébral a été fait ayant objectivé une thrombose veineuse bilatérale avec thrombose du sinus latéral droit étendue à la veine jugulaire, au sinus droit, à la veine de Galien et une thrombose partielle du sinus latéral gauche. La biologie a objectivé une anémie hypochrome microcytaire arégénérative et l'absence d'un syndrome inflammatoire. On a complété par un bilan d'hémostase revenant normal. Le bilan de thrombophilie a montré une mutation hétérozygote C677T du gène de la MTHFR. La patiente a été mise sous traitement anticoagulant avec une bonne évolution clinique.

L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque de thrombophilie. Devant tout enfant présentant une thrombose veineuse profonde, la mutation MTHFR est à évoquer et à rechercher de principe.

### ABSTRACT

The association between hyperhomocysteinemia and thromboembolic events is currently widely discussed. The causes of hyperhomocysteinemia are multiple, both hereditary and acquired. The most common hereditary abnormality is the Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutation. It is an autosomal recessive disease affecting the intracellular metabolism of folate, thus affecting several organs and giving multiple clinical manifestations. Our objective is to highlight the attributability of the MTHFR mutation in the occurrence of thromboembolic accidents through the study of a file of a patient followed in the pediatric department B at the Béchir hamza Tunis hospital.

It is a 3-year-old girl from a non-consanguineous marriage with no particular history, with good psychomotor development, admitted for an altered state of consciousness in a context of apyrexia. The examination showed conjunctival pallor, a Glasgow score of 9/15, the absence of a meningeal syndrome, brisk osteotendinous reflexes and cutaneous plantar reflexes in extension bilaterally. Furthermore, the rest of the somatic examination was without abnormalities. A cerebral CT angiogram was done which revealed bilateral venous thrombosis with throm-

Corresponding author :

**Khalsi Fatma** Hôpital Béchir Hamza Tunis, Service de Pédiatrie B, Tunis, Tunisie

E-mail: khalsif@gmail.com

basis of the right lateral sinus extending to the jugular vein, the right sinus, the vein of Galen and a partial thrombosis of the left lateral sinus. Biology revealed hypochromic microcytic aregenerative anemia and the absence of an inflammatory syndrome. We completed with a normal hemostasis assessment. Thrombophilia workup showed a heterozygous C677T mutation in the MTHFR gene. The patient was put on anticoagulant treatment with good clinical outcome.

Hyperhomocysteinemia is an emerging risk factor for thromboembolic lesions in children. If a patient presents with a thromboembolic condition, Looking for a MTHFR mutation is mandatory.

## INTRODUCTION

L'association entre l'hyperhomocystéinémie et les accidents thromboemboliques est actuellement largement évoquée. Les causes d'hyperhomocystéinémie sont multiples, aussi bien héréditaires qu'acquises. L'anomalie héréditaire la plus fréquente est la mutation de la Méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR). C'est une maladie autosomique récessive affectant le métabolisme intracellulaire du folate touchant ainsi plusieurs organes et donnant des manifestations cliniques multiples.

Notre objectif est de mettre en évidence l'imputabilité de la mutation MTHFR dans la survenue d'accidents thromboemboliques à travers l'étude d'un dossier d'une patiente suivie au service de pédiatrie B à l'hôpital Béchir hamza Tunis.

## OBSERVATION

Il s'agit d'une fille âgée de 3 ans issue d'un mariage non consanguin, sans antécédents particuliers, ayant un bon développement psychomoteur, admise pour une altération de l'état de conscience dans un contexte d'apyrexie. L'examen a montré une pâleur conjonctivale, un score de Glasgow à 9/15, l'absence d'un syndrome méningé, des réflexes ostéo-tendineux vifs et des réflexes cutanés plantaires en extension en bilatérale. Par ailleurs le reste de l'examen somatique est sans anomalies. Un angioscanner cérébral a été fait ayant objectivé une thrombose veineuse bilatérale avec thrombose du sinus latéral droit étendue à la veine jugulaire, au sinus droit, à la veine de Galien et une thrombose partielle du sinus latéral gauche. La biologie a objectivé une anémie hypochrome microcytaire arégénérative et l'absence d'un syndrome inflammatoire. On a complété par un bilan d'hémostase revenant normal. Le bilan de thrombophilie a montré une mutation hétérozygote C677T du gène de la MTHFR. La patiente a été mise sous traitement anticoagulant avec une bonne évolution clinique.

## DISCUSSION

Notre observation illustre une thrombophlébite cérébrale étendue dû à un déficit en MTHFR secondaire à une mutation hétérozygote ayant bien évolué sous traitement anticoagulant.

Le déficit en MTHFR est une erreur innée du métabolisme conduisant à une altération de la reméthylation

de l'homocystéine en méthionine et par la suite son accumulation dans le sang [1].

La mutation MTHFR la plus courante est appelée mutation MTHFR c.677>T. Elle est extrêmement courante dans certaines populations ethniques et géographiques. Chez les personnes hétérozygotes pour une mutation MTHFR c.677>T, la fonction enzymatique est réduite à 65 % de la normale et chez les personnes homozygotes, elle n'est que de 30 % de sa valeur normale [1,2]. Une autre mutation appelée MTHFR A1298C se retrouve chez 7 à 12 % des populations nord-américaines, européennes et australiennes beaucoup moins fréquente en Afrique. Être homozygote pour MTHFR A1298C conduit à 60 % de la fonction enzymatique normale. Les sujets atteints d'une double hétérozygotie ont une mutation du gène MTHFR C677T associée à une mutation MTHFR A1298C et ont une activité enzymatique qui ne dépasse pas 30% de sa valeur normale [2,3]. L'affection débute en général dans la première année de vie, marquée par des signes neurologiques sévères, un retard de développement psychomoteur, une microcéphalie, des convulsions et des accidents thromboemboliques. L'affection peut aussi débiter dans l'adolescence voir même à l'âge adulte se manifestant par une régression mentale ou des troubles psychiatriques à type de schizophrénie en rapport avec des accidents vasculaires cérébraux à répétitions [3,4].

L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque émergent de plusieurs maladies cardiovasculaires et neurologiques d'origine thrombo-emboliques. D'où l'intérêt des nouvelles recommandations indiquant la supplémentation systématique des sujets atteints d'une mutation MTHFR en vitamine B12 et en acide folique, qui réduisent le taux plasmatique d'homocystéine et par la suite prévient les états d'hypercoagulabilité [5].

## CONCLUSION

La présence d'une anomalie congénitale ou acquise de la coagulation peut augmenter le risque de survenue d'un premier épisode de maladie thromboembolique veineuse ou de récurrence. La recherche systématique d'une mutation du gène MTHFR fait partie du bilan de thrombophilie.

## RÉFÉRENCES

- [1] Mbarek L. et al. Étude de l'association du polymorphisme C677T de la MTHFR et la survenue de TVC chez les jeunes patients. *Revue Neurologique*. 2022 (April). 178 : S84
- [2] Emanuele Valeriani et al. Factor V Leiden, prothrombin, MTHFR, and PAI-1 gene polymorphisms in patients with arterial disease: A comprehensive systematic-review and meta-analysis. *Thrombosis Research*. 2023 (October). 230 :74-83
- [3] EL Oudi M et al. Polymorphisme C677T du gène de la MTHFR chez une population tuni-

sienne diabétique de type 2. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisé*. 2008 (August). 23(Issue 4) : 220-223  
ry-thyroid function and control. *Thyroid*. mars 2000;10(3):229-34.

- [4] B.V.K.S. Lakkakula. Association between MTHFR 677C>T polymorphism and vascular complications in sickle cell disease: A meta-analysis. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2019 (November). 26 : 284-288
- [5] W. Anwar a, Z. Souhaili b, A. Moutabarrik c, J.L. Guéant d. La mutation C677T MTHFR associée à une carence en folate est un facteur de risque de maladies cardiovasculaires chez les hémodialysés. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2009 (May). 57 5(S1) : S9

# Cri du chat syndrome: a study of two tunisian cases

Chelly. I <sup>(1,2)</sup>, khemakhem . M <sup>(1,2)</sup>, Barabaria . W <sup>(1,2)</sup>, Belhssan . F <sup>(1,2)</sup>, Khamessi. I <sup>(1,2)</sup>

<sup>(1)</sup> Pediatric Department-Habib Bougatfa Hospital Bizerta-Tunisia, 59074

<sup>(2)</sup> University of Tunis El Manar Faculty of Medicine of Tunis, Tunis, Tunisia

## ABSTRACT

Cri du chat syndrome (CdCS) also known as Monosomy 5p, was first described by Lejeune et al. in 1963 and was recognized by the characteristic high-pitched cry during their first years of life and the moon shaped face. This rare genetic condition resulting from partial or total deletion of the short arm of chromosome 5. The incidence of this condition at birth is estimated to be between 1/15000 and 1/50000 births. This syndrome is responsible for a set of clinical features such as microcephaly, facial dysmorphism, developmental delay and intellectual disability.

Our purpose was to review different aspects of this syndrome (concept, epidemiology, clinical features, diagnostic methods and prognosis), emphasizing both: the breakthrough in this field introduced by new cytogenetic and molecular techniques, and the orofacial manifestations most frequently reported.

Early identification and medical management are key to improving the quality of life of people with this syndrome.

Appropriate medical and therapeutic interventions can help mitigate the challenges faced by individuals with Cri du Chat Syndrome and promote their optimal development. This condition requires a multidisciplinary approach involving doctors, therapists, and health care practitioners to provide the best possible care to people with this syndrome.

**Key words:** Cri du chat syndrome, chromosome disorders, orofacial manifestation.

## INTRODUCTION

Cri du chat syndrome (CdCS) also known as Monosomy 5p, is a rare genetic condition resulting from partial or total deletion of the short arm of chromosome 5. The incidence of this condition at birth is estimated to be between 1/15000 and 1/50000 births, with a higher prevalence for females (66%) than males [1]. CdCS was first described by Lejeune et al. in 1963 and was recognized by the characteristic high-pitched cry during their first years of life and the moon shaped face. This syndrome is responsible for a set of clinical features such as microcephaly, facial dysmorphism, developmental delay and intellectual disability.

Here we report the observation of two Tunisian patients with CdCS. Our study aims to deepen the understanding of this rare condition from a clinical point of view, by highlighting the clinical characteristics, symptoms and management challenges encountered in these patients.

## OBSERVATIONS

**Case 1:** female, was referred at the age of 3 years for pediatric consultation due to dysmorphism, microcephaly and psychomotor delay. The parents were young (father's age: 37 years, mother's age: 22 years) and not related. The pregnancy was poorly monitored and only one ultrasound finding was done at the third trimester and was normal. The patient's delivery was at term, through cesarean section for default of engagement and a moderate intrauterine growth delay.

She had a severe psychomotor delay (inability to walk independently and the speech is limited to babbling).

On the clinical examination, the patient presented a weak cry, a growth retardation (the weight was at the 3rd percentile, the height was at the 10th percentile) and a microcephaly with a head circumference below the 3rd standard deviation.

Corresponding author :

**Chelly Imen**

Tel: 98224711

E-mail: imen\_chelly@yahoo.fr

She had facial dysmorphism with dolichocephaly, frontal bossing, bitemporal retraction, upslanted palpebral fissures, telecanthus, bilateral epicanthus, depressed nasal bridge, retrognathism, and normally implanted ears with a right preauricular tag (figure 1).

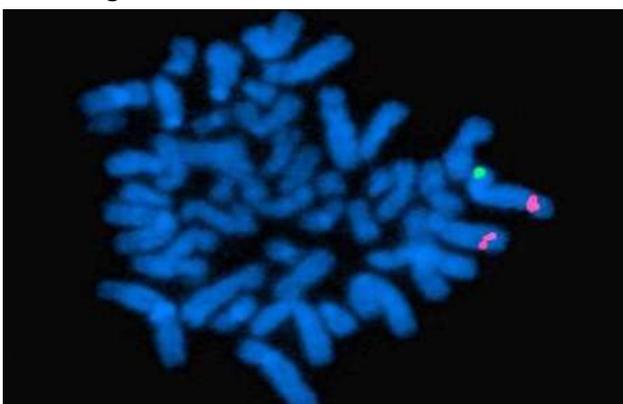


**Figure 1:** Photography of patient 1. A: Frontal view showing long, narrow face, bilateral epicanthus/ B: Lateral view showing dolichocephaly, the arrow shows preauricular tag

Furthermore, the neurological and the rest of the examination were unremarkable.

It is important to note that our patient had an overall developmental delay: She presented a responsive smile at the age of 3 months; she acquired the ability to hold her head at 6 months of age. She was able to sit up with help at 9 months, and without help at 1 year.

The patient was referred to the genetic consultation for specific investigations. Cri du Chat syndrome was suspected. A karyotype was requested, which came back normal (46XX); so a further testing with fluorescence in situ hybridization (FISH) was done. It showed a micro deletion of the CTNND2 locus which confirmed the diagnosis OF CDCs (figure 2).



**Figure 2:** FISH analysis using specific probe critical locus of CDS CTNND2 (spectrum green). Note the only one green signal.

A series of investigations was carried out to look for visceral malformations and to assess the depth of neurosensory damage:

Cardiac and abdominal-renal ultrasounds returned

without abnormality.

The auditory brainstem response test and Visual Evoked Potential were normal.

The cranial CT scan showed dysmorphic skull with a dolichocephaly. The brain MRI was normal.

Considering the young parent's age and the potential risk of recurrence in future pregnancies, a genetic counseling was given and Karyotype and FISH testing was recommended for both parents. However, there were not carried out because of poor material condition.

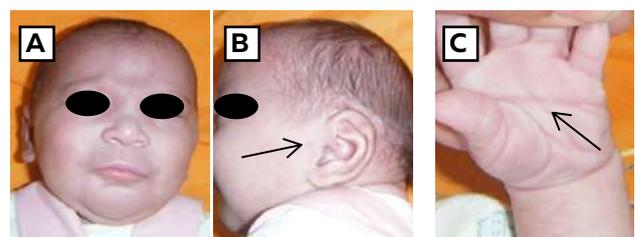
We also recommended an appropriate management which included physiotherapy, ergotherapy and speech therapy, in order to improve the quality of life and child's development; but unfortunately there were not done.

**Case 2:** A 32 days old female newborn was referred by a private practice pediatrician to our department because of facial dysmorphism with microcephaly.

The mother was 28 years old, she had three previous pregnancies (G3 P3); the father was 37 years old. They weren't related.

The pregnancy proceeded normally without complications. However, a morphological ultrasound performed at 22 weeks and 3 days of gestational age showed decreased amniotic fluid and a small cephalic pole, suggesting a possible developmental issue. The mother underwent an uneventful cesarean delivery, the female infant weight was 2kg500 and the length was 45cm.

At the clinical examination of the newborn, a microcephaly was observed (head circumference was 32.5 cm, which was below the third standard deviations). Dysmorphic facial features were noted including a moon-shaped face, hypertelorism, depressed nasal bridge, small mouth, and small posterior rotated ears with preauricular tag. The patient had a short neck, bilateral transverse palmar creases and bilateral clinodactyly of the 5th finger (figures 3 and 4).



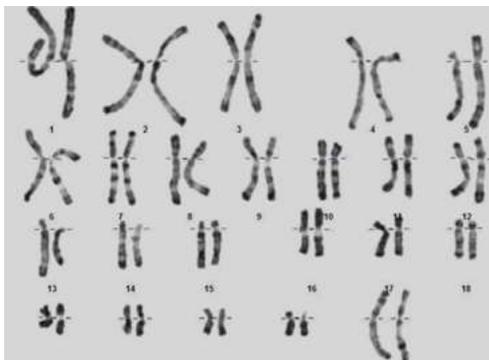
**Figure 3:** photography of patient 2: A: moon-shaped face/ B: preauricular tag/ C: transverse palmar

The child's neurological state was preserved and cardiac auscultation was normal. She had also hypersomnia, small umbilical hernia, hip dislocation and a high-pitched monochromatic cry evoking a Cri du Chat syndrome.

A malformation assessment was performed and revealed several abnormalities: a persistent atrial canal, a patent foramen ovale, left pyelectasis with normal size and echogenicity of the kidneys. A

transfontanellar ultrasound, abdominal ultrasound, and thyroid assessment did not reveal any abnormalities.

The diagnosis was confirmed by the karyotype which revealed a monosomy 5p (46,XX, del(5)(p13) (Figure 4).



**Figure 4:** photo of karyotype: a monosomy 5p (46,XX,del(5)(p13)

## DISCUSSION

In our study, we described the clinical presentation of two infants with Cri Du Chat syndrome in different ages of life. This syndrome takes its name from one of its most characteristic symptoms: the high-pitched monochromatic cry, like the mewing of the cat. This cry is present from the early weeks of life [2]. It usually disappears within a few months or years. This explains the absence of this sign in our first patient who was consulted at the age of three years; but it was present in the second case that was referred at the age of 32 days. Nevertheless microcephaly. Our patients had low birth weight despite a gestational age close to the norm, the birth length was unspecified for the first case and below 10th percentile for the second case. Postnatal growth delay, with weight more affected than height, is reported in both sexes. This trend continues until later in life, especially in males. Currently, our first patient has normal growth.

Microcephaly is especially evident during the first two years of life. In our study, the head circumference was below the third percentile at birth in both cases and during the follow up.

Craniofacial dysmorphism includes moon shaped face; this symptom is present in 83.5% of the affected newborns. It was observed in the second case. During the growth, the face becomes long and narrow which is observed in 70.8% of patients, the supra-orbital arch becomes prominent (31%), the palpebral fissures tend to be horizontal, the philtrum becomes short (87.8%), the lower lip tends to be full (45.2%) and dental malocclusion was observed in 75% of patients [4]. This evolution of the facial dysmorphism was noticed in our first case.

Other facial alterations widely described in CdCS include the presence of epicanthal folds (90.2% of the

patients), observed in our two cases; down-turned corners of the mouth (81%) was detected only in the second case; large nasal bridge (87.2%) observed in our two patients; convex facial profile with mandibular microretrognathia (96.7%) present in the second case and an abnormal dermatoglyphics (92%) [4]. Our two patients had bilateral transverse palmar creases.

The second patient presented small hands and feet due to the shortening of metacarpi and metatarsi which are present in respectively 82.6% and 75% of affected individuals [4].

In addition, minor malformations may be present and require medical or surgical treatment, such as strabismus, gastroesophageal reflux, clubfoot, inguinal hernia, cleft lip or palate, and hip dislocation. Our first case had pes varus at three years eight months and the second case was followed in the orthopedic department because of hip dislocation.

In the medical issue of the first patient, many respiratory tract infections were observed during the two years of her life. This finding was reported in children with this syndrome who can develop also middle ear infections, and constipation. Scoliosis may develop beyond the age of eight [5]. It was observed in our first patient, it can be explained by the fact that muscle hypotonia is replaced by hypertonia while growing [4].

Visceral malformations are rare, involving heart defects, gastrointestinal and renal abnormalities (such as ectopia and renal agenesis). Cryptorchidism and hypogonadism are the main urogenital abnormalities described [6]. Our first patient didn't have any of these malformations; the second one had a persistent atrial canal, a patent foramen oval, left pyelectasis with normal size and echogenicity of the kidneys, which didn't worsen the later vital prognosis. None of our patients had brain malformation or developed seizures.

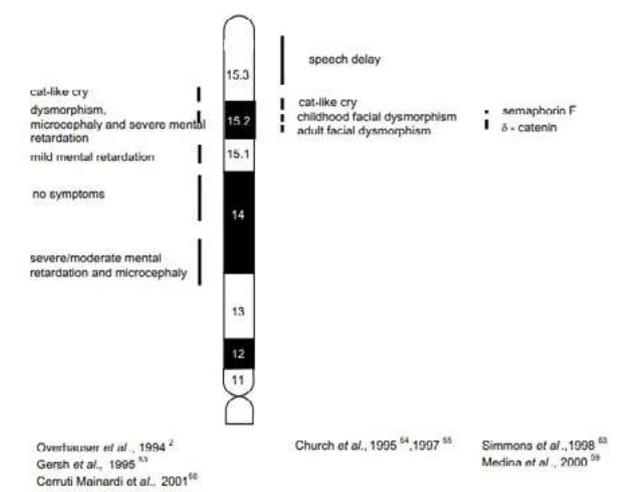
Patients presented with CDS have severe global developmental delay with the ability to sit after 2 years and independent walking typically before 4 years. Language is often limited to a few words or nonexistent. Intellectual disability is severe to profound; hyperactivity and loss of attention are described in some individuals [5]. Those findings were evident in our first patient; the second patient did not come back after the age of six months.

Severe behavioral problems such as self-mutilation (for example hitting their head and themselves), aggression, and stereotyped movements have been reported in some cases [7].

Physiotherapy, ergotherapy and speech therapy were recommended in our two patients but were not done in order to improve the quality of life and child's development. Prognosis is better for patients who underwent an early educational program with more progress in comprehension of the speech than their ability to communicate. The progress in verbal development is particularly slow [4].

Cri du Chat syndrome is associated with a wide phenotypic variability which is explained by the size of the chromosomal deletion. The critical region of this disorder is located at 5p15.2, but the average size of deletion

ranges from 5 to 40 megabases and may encompass this band. Clinical presentation can be explained by abnormal gene dosage (haploinsufficiency) involving a large number of contiguous genes (figure 5).



**Figure 5:** Phenotypic map of 5p. Vertical lines indicate the critical regions for the cry in p15.3, and for the other signs of Cri du Chat syndrome in p15.2. Vertical lines in p15.1, p14 and p13 refer to clinical symptoms reported in individual families with interstitial deletions [4]

Other mechanisms are suggested, such as gene inactivation due to the position effect or rupture of a very large gene. These molecular abnormalities influence the degree of intellectual disability. A more severe phenotype and cognitive impairment was reported to be associated with a larger deletion [2,5].

Our two patients underwent a karyotype, it was normal in the first case; the diagnosis was confirmed by FISH which showed an interstitial deletion of the loci 5p15.2. In the second case a large terminal deletion was observed, it encompassed from 5p13 to 5pter.

The majority of deletions responsible for Cri du Chat syndrome are de novo [8]. The risk of recurrence is practically negligible. However, the possibility of gonadal mosaicism in one of the parents cannot be excluded, so prenatal diagnosis is recommended on cultured amniocytes.

In some cases, a parent may transmit the anomaly if they carry a balanced translocation or a pericentric inversion involving chromosome 5. In these situations, there is an increased risk of transmitting the anomaly to the offspring. So that, parental karyotypes are recommended, genetic counseling is given to those families and prenatal diagnosis is indicated by fetal Karyotype on chorionic villus sampling.

Mortality is reported in 10% of patients affected with this syndrome and 75 to 90% of the cases within the first year of life [4].

Early diagnosis allows healthcare professionals to plan for medical, therapeutic, and educational interventions such as cognitive and behavioral stimulation from birth, which can significantly improve the prognosis for children with Cri du Chat syndrome. The earlier the specific needs of the child are identified and addressed, the

better chances of developing their full potential despite the challenges associated with this genetic condition.

## CONCLUSION

Deletion of the short arm of chromosome 5 including the critical region 5p15.2, is responsible for Cri du Chat syndrome, which is associated with a well-defined clinical presentation.

Early identification and medical management are key to improving the quality of life of people with this syndrome. Appropriate medical and therapeutic interventions can help mitigate the challenges faced by individuals with Cri du Chat Syndrome and promote their optimal development. This condition requires a multidisciplinary approach involving doctors, therapists, and health care practitioners to provide the best possible care to people with this syndrome.

## REFERENCES

- [1] Holland et al. *Clinical Epigenetics* (2022) 14:128
- [2] Duarte AC, Cunha E, Roth JM, Ferriera FL, Garcias GL, Martino-Roth MG. *Cytogenetics of genetic counseling patients in Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil. Genet Mol Res.* 2004;3:303-308. [PubMed] [Google Scholar]
- [3] Ángela Rodríguez-Caballero et al; 2010
- [4] Paola Cerruti Mainardi; 2006
- [5] Rodríguez-Caballero A, Torres-Lagares D, Rodríguez-Pérez A, Serrera-Figallo MA, Hernández-Guisado JM, Machuca-Portillo G. *Cri du chat syndrome: a critical review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010 May 1;15(3):e473-8. [PubMed] [Google Scholar]
- [6] Breg WR, Steele MW, Miller OJ, Warburton D, DeCapoa A, Allderdice PW. *The cri du chat syndrome in adolescents and adults: clinical finding in 13 older patients with partial deletion of the short arm of chromosome No 5(5p) J Pediatr.* 1970;77:782-91. [PubMed] [Google Scholar]
- [7] Claro A, Cornish K, Gruber R. *Association between fatigue and autistic symptoms in children with cri du chat syndrome. Am J Intellect Dev Disabil.* 2011 Jul;116(4):278-89. [PubMed] [Google Scholar]
- [8] Cerruti Mainardi P, Cali A, Guala A, Perfumo C, Liverani ME, Pastore G, Overhauser J, Zara F, Pierluigi M, Dagna Bricarelli F. *Phenotype-genotype correlation in 7 patients with 5p/autosome translocations Risk for carriers of translocations involving 5p. Am J Hum Genet.* 2000;A753:145. [Google Scholar]

# Multi-system inflammatory syndrome in children and macrophage activation syndrome: case study

Elleuch . A <sup>(1)</sup>, khliF . S <sup>(2)</sup>, Ben Hlima . A <sup>(1)</sup>, Safi . F <sup>(1)</sup>, Gargouri. L <sup>(1)</sup>, Mahfoudh. A <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Department of Pediatric Emergency and Resuscitation, Hospital Hedi Chaker Sfax, Tunisia

<sup>(2)</sup> Pediatric department Mongi Slim Hospital La Marsa Tunis, Tunisie

## ABSTRACT

The Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) is a condition characterized by hyperinflammatory phenomena, complicating SARS-Cov 2 infections in the pediatric population. It may occasionally trigger macrophage activation syndrome (MAS) and could lead to multiorgan system dysfunction. We report the observation of three patients who were hospitalized in the department of pediatrics, emergency and resuscitation of the University teaching hospital Hedi Chaker of Sfax during the year 2021. All of them had marked clinical and biological signs of inflammation confirming the MIS-C, but also strongly evoking SAM. The study of bone marrow showed the intra medullary hemophagocytosis. Prompt diagnosis and suppression of systemic inflammation using Venoglobulin, methylprednisolone and aspirin were associated with a favorable outcome. Heparin therapy was indicated for D-dimer levels above 3000, and dobutamine was combined when left ventricle function was affected. Stabilization of general condition and apyrexia were obtained for the three children within 48 hours. Further studies to investigate the long-term outcome of these patients are proposed.

**Keywords:** COVID-19; Multi-System Inflammatory Syndrome in Children; Macrophage activation syndrome

## RÉSUMÉ

Le syndrome inflammatoire multisystémique chez l'enfant (MIS-C) est une affection caractérisée par des phénomènes hyperinflammatoires qui compliquent les infections par le SRAS-Cov 2 dans la population pédiatrique. Il peut parfois déclencher un syndrome d'activation des macrophages (SAM) et conduire à un dysfonctionnement de plusieurs organes. Nous rapportons l'observation de trois patients qui ont été hospitalisés dans le département de pédiatrie, d'urgence et de réanimation de l'hôpital universitaire Hedi Chaker de Sfax au cours de l'année 2021. Tous présentaient des signes cliniques et biologiques marqués d'inflammation confirmant le MIS-C, mais évoquant aussi fortement le SAM. L'étude de la moelle osseuse a mis en évidence l'hémophagocytose intramédullaire. Un diagnostic rapide et la suppression de l'inflammation systémique par la veinoglobuline, la méthylprednisolone et l'aspirine ont été associés à une issue favorable. Le traitement par héparine était indiqué pour des taux de D-dimères supérieurs à 3000, et la dobutamine était combinée lorsque la fonction ventriculaire gauche était affectée. Une stabilisation de l'état général et une apyrexie ont été obtenues pour les trois enfants dans les 48 heures. D'autres études sont proposées pour étudier les résultats à long terme de ces patients.

**Mots clés :** COVID-19 ; Syndrome d'inflammatoire multisystémique de l'enfant ; syndrome d'activation macrophagique

## INTRODUCTION

Covid-19 infection was considered to be child-sparing on previous reports, although it remains unclear if this is due to a lack of detection because of predominantly asymptomatic or mild disease in this age group. However, the appearance of this virus was followed by an emergence of a number of cases of children presenting with inflammatory shock that was secondarily attributed to coronavirus (1). The Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) following coronavirus infection includes fever, severe illness, and the

involvement of two or more organ systems, in combination with laboratory evidence of inflammation and laboratory or epidemiologic evidence of covid19 infection (2,3). The MIS-C may occasionally trigger macrophage activation syndrome (MAS) and could lead to multiorgan system dysfunction (4). We present these cases to increase familiarity among pediatricians with the clinical manifestations of this association.

## METHODS

We report the observation of cases that were hospitalized for management of MIS-C and MAS associa-

Corresponding author :

**Elleuch Amal**

Tel: +216 55 240 875

E-mail: amalelleuch@gmail.com

tion. This study was conducted in the department of pediatrics, emergency and resuscitation of the University teaching hospital Hedi Chaker of Sfax during the year 2021. To define MIS-C, we based on the case definitions established by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the World Health Organization (WHO) (2,3). To define MAS, we based on the HLH-2004 criteria (5).

## RESULTS

The first child, L.S. was 6 years old, with no previous history of illness. She came with a fever of up to 40°C, abdominal pain and vomiting for 5 days. The grandmother was infected with coronavirus 3 weeks ago. On examination, the child was asthenic. She had bilateral conjunctivitis. Signs of heart failure as hepatomegaly, hepato-jugular reflux and hypotension were present. In biology, she had leuko-lymphopenia at 650/mm<sup>3</sup> and thrombocytopenia at 99 000/mm<sup>3</sup>. Inflammatory markers, C-reactive protein (CRP) and ferritinemia, were high, 199 mg/L and 5649 ng/mL respectively. Fibrinogen was normal at 2,6g/L. Ionogram showed hyponatremia at 128 mmol/L. Triglyceride were elevated at 3,9g/L. The markers of the different organs showed a multivisceral damage: troponin, D-dimer and transaminase levels were high: troponin at 185,8ng/L; AST/ALT at 58/69 UI/L and D-dimer at 5649µg/L. She underwent an ultrasound to assess cardiac function, which was low at 40%. The diagnosis of MIS-C was supported by a positive covid serology and a negative PCR, indicating previous involvement. However, due to the strong suspicion of an associated macrophage activation syndrome, the child had a sternal puncture confirming the intra medullary hemophagocytosis. The second child, B.A, was a 6 year-old girl presented to our emergency department with fever and generalized skin rash. She had been healthy until 4 days prior to arrival, at which point she developed elevated temperature (39°C - 40°C) and asthenia. Upper or lower respiratory tract symptoms were absent. Vital signs at the time of examination showed heart rate of 150 beats/min, blood pressure of 70/30 mm Hg, respiratory rate of 20 breaths/min, and an oxygen saturation of 99% on room air. Physical examination revealed a generalized skin rash extending over the upper limbs, lower limbs and trunk, clearing with vitro pressure. She also had conjunctivitis and cheilitis. A chest x-ray did not have any evidence of infiltrates or cardiomegaly. Laboratory analysis was remarkable for leukolymphopenia at 560/mm<sup>3</sup> and thrombocytopenia at 42000/mm<sup>3</sup>. She also had a slight transaminitis with AST 90 UI/L and ALT 101 UI/L. Her D-dimer and CRP were both significantly elevated at 8000 µg/L and 163 mg/L, respectively. Ferritinemia was high at 1409 ng/mL. While troponin and fibrinogen were at normal rate. Cardiac ultrasound showed a moderate dilatation of the right coronary with correct left ventricular ejection function (LVEF) 60%. Although contacts with any known sick person were denied, PCR covid was weakly positive and covid serology was positive. Clinical suspicion of macrophage activation syndrome associated with the MIS-C syndrome led to sternal puncture that confirmed

the diagnosis.

The third patient, R.B, was a previously healthy 6-year-old female child, admitted with a history of measured fever for 4 days, with an altered general condition and asthenia. Concomitantly, she presented gastrointestinal symptoms such as diarrhea, vomiting and abdominal pain. On admission, the patient was confused and agitated. She was in respiratory distress. She had superficial polypnea, marked signs of struggle and an oxygen saturation of 60% on room air indicating severe hypoxia. Other vital signs at the time of examination revealed heart rate of 120 beats/min and blood pressure of 90/63 mm Hg. She had a generalized maculo-papular rash with breech erythema and bloated abdomen with hepatomegaly. Initially, chest x-ray showed acute pulmonary edema. This was prior to the echocardiography that showed biventricular dysfunction, LVEF at 30% with global hypokinesia, dilated right chamber, dilated pulmonary artery and pulmonary arterial hypertension. The pericardium was dry. Laboratory tests showed leukon lymphopenia at 640/mm<sup>3</sup> with anemia at 6,3g/dL and thrombocytopenia at 117000/mm<sup>3</sup>. Her D-dimer and troponin were both significantly elevated at 4400 µg/L and 121 ng/L, respectively. She also had a significantly high CRP 205 mg/L and ferritinemia 321ng/mL, and slightly high fibrinogen at 4,05 g/L. Contact with sick persons was confirmed. Actually, her mother had the flu 3 weeks ago. PCR covid was negative while Covid serology was positive. The myelogram confirmed the macrophage activation syndrome. Treatment was promptly initiated for all three patients. They were treated with Venoglobulin 2g/kg, methylprednisolone 10mg/kg/d, aspirin 5 mg/kg/d and heparin therapy for D-dimer levels above 3000. Dobutamine was combined with treatment for the first and third cases due to an affected LVEF. Stabilization of general condition and apyrexia were obtained for the three children within 48 hours.

## DISCUSSION

Pediatric Covid-19 infection is mild, and almost all children recover entirely. Yet, it can be complicated by a late but marked immunogenic response and trigger MIS-C, presenting with fever, hypotension, severe abdominal pain and cardiac dysfunction (6). In our serial, the diagnosis of MIS-C was confirmed using the case definitions established by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the World Health Organization (WHO) (2,3). It is a dangerous hyperinflammatory condition which can subsequently lead to MAS: uncontrolled activation and proliferation of macrophages leading to end-organ dysfunction with high morbidity and mortality (4,7). The diagnosis of MAS is based on association of clinical and biological elements. Based on the HLH-2004 criteria (table1), and independently of any particular context, the diagnosis of SAM is fulfilled by meeting five out of the eight criteria below. There are no specific criteria to diagnose MAS in the MIS-C, yet, the diagnostic criteria for MAS in the setting of juvenile idiopathic arthritis have been applied by Verdoni and Al (8) in the setting of kawasaki disease.

**Table 1:** Diagnostic criteria for macrophage activation syndrome according to HLH-2004 criteria (5)

1. Fever
2. Splenomegaly
3. <b>Cytopenias</b> affecting two out of three blood lineages in peripheral blood  Hemoglobin < 9 g/dL [in infants < 4 weeks: hemoglobin < 10 g/dL)  Platelets < 100 000 /ml  Neutrophils < 1000 /ml
4. Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia:  Fasting triglycerides $\geq$ 3.0 mmol/L [2,65 g/l)  Fibrinogen $\leq$ 1.5 g/L
5. <b>Hemophagocytosis</b> in bone marrow or spleen or lymph nodes, and no malignancy
6. Low or absent natural killer cell activity
7. Ferritin $\geq$ 500 mg/L
8. Soluble CD25 $\geq$ 2400 U/mL

Hence, they are not specific to Kawasaki, but given the clinical similarity between MIS-C syndrome and Kawasaki disease, we may suggest applying them when HLH-criteria are not achievable.

The criteria to diagnose MAS in the setting of juvenile idiopathic arthritis are as detailed in table 2. To receive the diagnosis, all criteria must be met (5).

**Table 2:** The criteria to diagnose macrophage activation syndrome in the setting of juvenile idiopathic arthritis (5)

1. Fever
2. Ferritin greater than 684 ng/mL
3. Platelet count less than 181 000/ml
4. Aspartate transaminase [AST] greater than 48 U/L
5. Triglycerides greater than 1,56 g/l
6. Fibrinogen less than 3,6 g/l.

Our patients fulfilled both the classical criteria and partially the criteria in the setting of juvenile idiopathic arthritis, and the diagnosis of MAS was confirmed with no doubt.

Initial studies at the beginning of the coronavirus epidemic suggested that MAS was a complication of the immune response during the infectious episode of coronavirus. This theory is supported by the fact that MAS can be secondary to any acute infectious episode. Subsequently, it was described as a differential diagnosis of MIS-C syndrome (9).

In fact, some features of MIS-C showed similarities

to MAS and responded to its treatment protocols. However, some research suggests distinct clinical and laboratory differences between MIS-C and MAS. Like ESR (erythrocyte sedimentation rate) which is classically low in MAS, but remarkably high in MIS-C. Also, splenomegaly is a hallmark of MAS, but is not seen in MIS-C (6). The clinical and laboratory features of MIS-C relate to known syndromes of hyperinflammation and cytokine storm in children, including MAS, are under study. Lee and Al (7) found that MIS-C shares some features with inflammatory processes in MAS, but also possesses distinct characteristics. In fact, the laboratory findings in MIS-C are suggestive of a MAS-like cytokine storm. However, differences in the degree of elevation of markers like ferritin, IL-18, and CXCL9 suggest that the pathogenic cytokines driving MIS-C likely diverge from those driving MAS. Then recently, the immunological spectrum of MIS-C and its relationship with other inflammatory conditions were studied: MIS-C and MAS have been shown to be associated (6). In the study of Lima-Setta and Al (10) including 56 patients with MIS-C, MAS was associated with MIS-C and described to be a potential harmful complication of this hyperinflammatory condition in up to 2% of children. These different theories result from the fact that the case definitions of MIS-C established by the CDC and the WHO are extremely wide and complicate the identification of its true spectrum and potential complications. It would be found in many children with acute viral infection such as coronavirus, systemic onset juvenile idiopathic arthritis, and many other infectious and inflammatory conditions of childhood like MAS (6). On the other hand, acquiring secondary MAS in children can complicate many pathologies: infections, neoplasia, systemic inflammatory or autoimmune diseases. We can conclude that all these theories are likely to be possible. MAS is a critical situation that threatens the patient's vital prognosis. If not treated in time, it can be lethal. Hence the importance of early identification and prompt initiation of appropriate therapies (4). In addition, cases of death during MIS-C have been described in the absence of treatment. Prompt diagnosis and suppression of systemic inflammation are associated with a favorable outcome in most cases (7). In our study, despite this potentially fatal association, we noted a good outcome for all patients. Luck fully, both MIS-C and MAS treatments are based on anti-inflammatory and immunosuppressive agents, thus improving the prognosis of their association (4,7).

## CONCLUSION

MIS-C is a life-threatening condition, which complicates the evolution of a coronavirus infection in some children. We are still learning from worldwide collaborative studies about this disease, their relationship with other inflammatory conditions and their eventual complications. In this study, we reported the association with MAS, a secondary dangerous complication induced by the important inflammatory phenomena and by the important cytokine storm. The immunological mechanisms and pathophysiological phenome-

na leading to this combination of two life-threatening conditions are not yet clear. Thankfully to date, the treatment administered for MIS-C has contributed to the successful outcome of MAS as well. Nevertheless, several studies are underway to elucidate these phenomena in order to administer improved treatment and further improve the prognosis of patients. Given the novelty of MIS-C, we do not have enough insight into the later outcome of these patients, especially in the case of complications with MAS. We may propose to do further studies to investigate the long-term outcome of these patients compared with those who had an episode of MIS-C without complications.

## REFERENCES

- [ 1 ] Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1607-1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
- [ 2 ] WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>. Updated May 15, 2020. Accessed August 25, 2020.
- [ 3 ] CDC. Multisystem inflammatory syndrome in children [MIS-C] associated with coronavirus disease 2019 [COVID-19]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/children/mis-c.html>. Updated May 20, 2020. Accessed October 1, 2020.
- [ 4 ] Loomba R S, Villarreal E G, Flores S (August 01, 2020) COVID-19 and Hyperinflammatory Syndrome in Children: Kawasaki Disease with Macrophage Activation Syndrome in Disguise?. *Cureus* 12(8): e9515. DOI:10.7759/cureus.9515
- [ 5 ] Henter J-I, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Feb;48(2):124-31. DOI: 10.1002/pbc.21039.
- [ 6 ] Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol*. 2020 Aug;20(8):453-454. DOI: 10.1038/s41577-020-0367-5.
- [ 7 ] Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman KG, Lo J, Roberts JE, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2020 Nov 2;130(11):5942-5950. DOI: 10.1172/JCI141113.
- [ 8 ] Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1771-1778. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
- [ 9 ] McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020 Jun;19(6):102537. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
- [ 10 ] Lima-Setta F, Magalhães-Barbosa MC de, Rodrigues-Santos G, Figueiredo EA das N, Jacques M de L, Zeitel R de S, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children [MIS-C] during SARS-CoV-2 pandemic in Brazil: a multicenter, prospective cohort study. *J Pediatr (Rio J)*. 2021 May-Jun;97(3):354-361. DOI: 10.1016/j.jpmed.2020.10.008.



# 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](mailto: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 2<sup>nd</sup>e). Ville: Maison d'édition; Année de publication.

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

### Chapitre issu d'un ouvrage collectif :

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

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

### Conférence de consensus ou une recommandation

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

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

### Référence consultable sous format électronique:

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

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

### Tableaux :

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

### Illustrations :

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

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

### Abréviations :

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

### Ethique :

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

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

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

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



الجمعية التونسية لطب الأطفال  
Société Tunisienne de Pédiatrie



