



Revue Maghrébine de

Pédiatrie

المجلة المغربية لطب الأطفال

Numéro 25

Revue Trimestrielle

Janvier / Mars 2022

- **Mise au point**

Le syndrome de Turner : du diagnostic à la prise en charge

- **Articles originaux**

- **Faits cliniques**



Revue Maghrébine de
Pédiatrie
المجلة المغاربية لطب الأطفال

Directeur de la rédaction

Dr. Mohamed Douagi

Rédacteurs en chef

Dr Sonia Mazigh Mrad, Dr Jihene Bouguila

Comité de rédaction

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

Secrétariat de la rédaction

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

Site de la STP

www.stpediatrie.com

Périodicité de la revue

Trimestrielle

Conception et réalisation

OREA

Impression

SIMPACT

Mise au point

- Le syndrome de Turner : du diagnostic à la prise en charge7
Hadj kacem. F, Trimeche. O, Belabed. W, Rekik. N, Elleuch. M, Ben Salah. D, Mnif. F, Charfi. N, Hachicha. M, Kammoun.Th, Mnif. M, Abid.M

Articles originaux

- Impact et efficacité de l'oxygène à haut débit dans la Bronchiolite 15
Tilouche. S, Ben Belgacem. H, Barkallah. M, Elghardallou. M, Hannachi. N, Tej. A, Soyah. N, Kebaili. R, Bouguila. J, Boughamoura. L
- Quelles différences entre les vagues PréDelta, 22
Delta et Omicron chez l'enfant
Tilouche. S, Khenissi. S, Soyah. N, Abdelbari. M, Ghorbel.S, Tej. A, Kebaili. R, Benbelgacem H, Hannachi. N, Bouguila. J, Boughamoura. L
- Facteurs associés à l'asthme du nourrisson : 30
rôle du microbiote
Mezghani.F, Haddad.S, Ben Ahmed. S, Jbebli. E, Fedhila. F, Amdouni. R, Rhayem.S, Khemiri. M
- Hospitalisation en pédiatrie : enquête de satisfaction parentale 36
Mezghani.F, Haddad.S, Ben Ahmed. S, Jbebli. E, Fedhila. F, Amdouni. R, Rhayem.S, Khemiri. M

Faits cliniques

- Une pachyméningite chez une fille âgée de 12 ans 41
révélée par des céphalées et une confusion
Maaloul. I, Elleuch. B, Hadrich. Z, Féki. W, Mnif. Z, Ben Ameer. S, Kammoun. Th
- Quand la coqueluche est compliquée d'une encéphalite /encéphalopathie 44
Tilouche.S, Ghorbel.S, Labbaoui.R, BenBelgacem.H, Tilouche.L, Tej.A, Ben Khadim Allah. K, Bouguila.J, Smaoui.H, Boughamoura.L
- Tamponnade chez un enfant : pensez au COVID-19 49
Tilouche. S, Labbaoui.R, Kebaili.R, Ghorbel.S, Saoudi. W, Bouguila. J, Abdelbari.MR, Ernez Hajri. SR, Boughamoura.L
- Erythème polymorphe : attention aux formes sévères 54
Bousetta.A, Jouini.H, Jellouli.M, Gargah.T
- Macrophage activation syndrome: a rare complication 57
of multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID19
Trabelsi. I, Essid. S, Trabelsi. R, Guedria. A, Chraiet. K, Bel Hadj. I
- A propos d'un cas : Prise en charge pratique de l'hépatopathie 60
au cours du syndrome de Turner
Hadj Kacem.F, Trimeche.O, Saafi.W, Belaabed.W, Elleuch.M, Ben Salah. D, Mnif. F, Charfi. N, Rekik. N, Mnif M, Abid. M



Insights into Turner's syndrome

Le syndrome de Turner : du diagnostic à la prise en charge

**Hadj kacem. F⁽¹⁾, Trimeche. O⁽¹⁾, Belabed. W⁽¹⁾, Rekik. N⁽¹⁾, Elleuch. M⁽¹⁾,
Ben Salah. D⁽¹⁾, Mnif. F⁽¹⁾, Charfi. N⁽¹⁾, Hachicha. M⁽²⁾, Kammoun.Th⁽²⁾, Mnif. M⁽¹⁾,
Abid.M⁽¹⁾**

⁽¹⁾ Hôpital Hedi Chaker, service d'endocrinologie, 3027, Sfax, Tunisie

⁽²⁾ Hôpital Hedi Chaker, service de pédiatrie, 3027, Sfax, Tunisie

RÉSUMÉ

Le syndrome de Turner (ST) est une pathologie génétique correspondant à une perte partielle ou totale d'un des chromosomes X. La physiopathologie du ST est complexe impliquant essentiellement l'haploinsuffisance des gènes situés sur le chromosome X et échappant à son inactivation physiologique. Sur le plan phénotypique, le retard de croissance (RC), l'insuffisance ovarienne primitive (IOP) ainsi que le syndrome dysmorphique constituent les principales manifestations de ce syndrome. Il englobe également un large éventail de pathologies associées telles que les maladies auto-immunes (MAI), les cardiopathies congénitales et les malformations rénales. La confirmation diagnostique du ST repose essentiellement sur l'analyse du caryotype sanguin. Les anomalies chromosomiques retrouvées sont : la monosomie X représentant près de la moitié des anomalies génétiques, suivie par les formes en mosaïque et plus rarement les anomalies structurales du chromosome X. Les principaux objectifs thérapeutiques du ST sont d'optimiser la croissance staturale, traiter l'hypogonadisme et dépister les pathologies associées au ST, dans l'optique d'améliorer la qualité de vie des patientes atteintes. La prise en charge (PEC) de cette maladie repose en conséquence sur le traitement par hormone de croissance, un traitement hormonal substitutif (THS) ainsi qu'un dépistage des comorbidités associées au ST. C'est dans ce contexte qu'un suivi à long terme ainsi qu'une PEC multidisciplinaire est impérative.

Mots clés : Syndrome de Turner, Etudes d'associations génétiques, Insuffisance ovarienne primitive, Retard de croissance staturo-pondéral, Malformations

ABSTRACT

Turner syndrome (TS) is a genetic disorder characterized by the partial or total loss of one of the X chromosomes. The pathophysiology of TS is complex and primarily involves haploinsufficiency of genes located on the X chromosome that escape physiological inactivation. The main clinical features of this syndrome include growth retardation, primary ovarian insufficiency and dysmorphic syndrome. Additionally, TS encompasses a wide range of pathologies, including autoimmune diseases, congenital heart defects, renal malformations, and other conditions. The diagnosis of TS is mainly based on the analysis of blood karyotype. Chromosomal abnormalities found include X monosomy, which represents nearly half of the genetic abnormalities in TS, followed by mosaic forms and less commonly, structural abnormalities of the X chromosome. The main therapeutic goals are to ensure optimal growth, induce puberty, provide hormonal replacement therapy, screen for and treat associated pathologies, aiming to improve the quality of life of patients. Consequently, the management of TS is based on Somatotropin, treatment of hypogonadism and associated comorbidities. Therefore, long-term follow-up and multidisciplinary approach are mandatory.

Key words : Turner syndrome, Genetic association studies, Primary ovarian insufficiency, Failure to thrive, Congenital abnormalities

Auteur correspondant :

Oumeyma Trimeche ;Trimeche.oumeymaa@gmail.com

INTRODUCTION :

Le syndrome de Turner (ST) est une pathologie génétique, complexe, qui touche 1/4000 à 1/2000 naissances féminines. Il est défini par l'absence partielle ou totale d'un chromosome X chez un sujet de sexe féminin [1]. La confirmation diagnostique du ST repose essentiellement sur l'analyse du caryotype sanguin. Les anomalies chromosomiques retrouvées sont : la monosomie X représentant près de la moitié des anomalies génétiques du ST, suivie par les formes en mosaïque et plus rarement les anomalies structurales du chromosome X [2]. Sur le plan phénotypique, le retard de croissance (RC), l'insuffisance ovarienne primitive (IOP) ainsi que le syndrome dysmorphique constituent la triade caractéristique de ce syndrome. Des pathologies associées peuvent être retrouvées également dans le ST, justifiant ainsi une prise en charge multidisciplinaire.

PHYSIOPATHOLOGIE :

La physiopathologie du ST est complexe impliquant majoritairement l'haploinsuffisance des gènes situés sur le chromosome X, échappant à son inactivation physiologique.

En effet, l'haploinsuffisance du gène SHOX est parmi les principaux mécanismes étiopathogéniques avancés pour expliquer la petite taille quasi-constamment observée dans le ST. Ce gène est situé dans la région pseudo autosomale du chromosome X et Y, dont le produit est exprimé dans plusieurs tissus, notamment au niveau des chondrocytes. Physiologiquement, ce gène assure une chondrogenèse normale ainsi qu'une croissance staturale et donc, une diminution de l'expression de ce gène sera à l'origine d'un RC et des anomalies osseuses.

Quant au syndrome dysmorphique, il résulte des conséquences conjointes de la dysplasie osseuse et du lymphœdème.

Relativement à l'IOP, elle serait le corollaire de l'haploinsuffisance de gènes situés dans deux régions cruciales au fonctionnement ovarien : POF1 et POF2, contenant des gènes impliqués dans la fonction ovarienne tels que : FMR, BMP15, DIA-PH2 et RPS4X [3].

EPIDÉMIOLOGIE :

L'incidence et la prévalence du ST diffèrent selon les pays. En effet, la prévalence de cette maladie varie entre 2 et 77,5 cas par 100 000 femmes et l'incidence annuelle moyenne entre 5 et 46 nouveaux cas par an [4-7]. Dans le Maghreb et particulièrement en Tunisie, il n'y pas d'études épidémiologiques multicentriques ou de registre national permettant la détermination de l'exacte prévalence et incidence de ce syndrome. Cependant, dans l'étude de Kammoun et al. [8] l'incidence était de 14,8 nouveaux cas par an.

L'âge médian au diagnostic au cours de ST est de 15 ans, avec trois pics :

- Durant la période périnatale, Le diagnostic est suspecté en prénatal devant des anomalies évocatrices à l'échographie fœtale : l'épaississement de la clarté nucale, l'hygroma kystique, l'hydrops fœtal, le retard de croissance intra-utérin, les anomalies cardiaques surtout gauches et les anomalies rénales. Ensuite, en post natal, c'est le syndrome dysmorphique et le lymphœdème qui orientent vers le ST.

- Entre l'âge de 5 et 20 ans, la recherche de ce syndrome est motivée par un RC et par les troubles pubertaires.

- Entre l'âge de 30 et 40 ans, c'est principalement l'infertilité qui fait évoquer le diagnostic [1].

PHÉNOTYPE CLINIQUE :

Le RC est un trait clinique caractéristique du ST, présent dans 90 à 95 % des cas [9]. Pendant la vie fœtale, le retard de croissance intra-utérin est souvent observé. De la naissance à l'âge de 3 ans, la vitesse de croissance est plutôt constante, se ralentissant ensuite et le fléchissement de la taille devient évident vers 6 ans et sévère vers 10 ans. Compte tenu de la fréquence élevée du retard pubertaire dans le ST, le pic statural ne se produit pas et la croissance se poursuit jusqu'à l'âge de 20 ans avec une vitesse très faible. Malgré cette croissance prolongée dans le temps, la taille finale adulte est moins de 20 cm en moyenne par rapport à la population générale [10]. Les facteurs déterminants de la taille adulte finale dans le ST sont : la formule chromosomique, la taille à la naissance et la taille parentale [1] [10].

Sur le plan histologique, le stock folliculaire ovarien au cours de la vie fœtale est normal chez les patientes ayant un ST jusqu'à l'âge de 18 semaines, puis une atrésie folliculaire accélérée survient, laissant des ovaires dépourvus d'ovogonies. Ceci explique les troubles de la fertilité fréquemment observés dans le ST tandis que l'absence de sécrétion d'oestrogènes par les ovaires est à l'origine des troubles du développement pubertaire [11]. En effet, le développement mammaire spontané est rapporté dans seulement 20 à 50 % des patientes [9,12] et la ménarche spontanée est présente dans 15 à 38,8 % [5,9]. Parallèlement une IOP est trouvée dans 80 % des cas [9].

En ce qui concerne le syndrome dysmorphique, il est noté dans environ 60 % des cas, dominé par la micrognathie, le cubitus valgus, l'implantation basse des cheveux, le cou court et large et les nævi [1]. Les figures 1,2,3 et 4 montrent certaines anomalies morphologiques pouvant être notées dans le ST.



Figure 1 : Pterygium colli et naevi

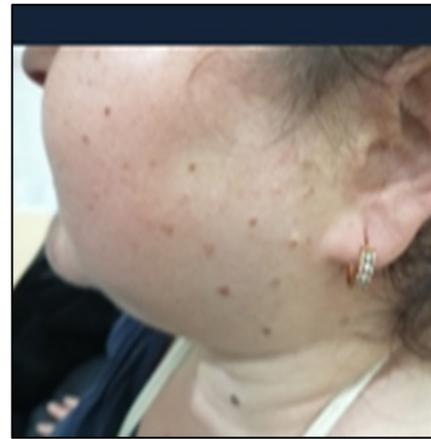


Figure 3 : Micrognathie et naevi



Figure 2 : Implantation basse des cheveux



Figure 4 : Quatrième métacarpien court

RÉSULTATS DE LA CYTOGÉNÉTIQUE :

Le ST est une maladie génétique dont le diagnostic repose essentiellement sur l'analyse du caryotype. Selon les recommandations de l'association américaine de génétique, si le diagnostic est suspecté, une analyse d'un minimum de 20 cellules doit être faite. En cas de suspicion d'un faible mosaïcisme, une analyse de 10 cellules supplémentaires est nécessaire [13].

La fréquence des différentes formules chromosomiques dans le ST est clarifiée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Fréquence des anomalies chromosomiques dans le syndrome de Turner

Caryotype	Fréquence
45, X	32 à 50,7 %
Mosaïcisme sans anomalies de structure de l'X	
	20,6 à 47 %
45, X/46, XX	10,8 à 30 %
Anomalies de structure de l'X	
	21 à 28,7 %
45, X/46, X i(Xq)	5,1 à 9,5 %
Chromosome X en anneau	
	4 à 5,1 %
Chromosome Y	
	4 à 6,2 %

Selon le consensus de l'European Society of Endocrinology (ESE), la recherche du matériel Y par les techniques de biologie moléculaire n'est indiquée qu'en présence d'un phénotype masculin. En effet, le risque de gonadoblastome dans le ST est de moins de 1% rendant la recherche du matériel Y inutile dans la majorité des cas. De plus, et étant donné que le risque de développer un gonadoblastome est associé à un gène situé à proximité du centromère de Y (GBY) à distance du gène SRY, la recherche de ce dernier n'est plus donc indiquée [1]. Toutefois, les recommandations de la haute autorité de santé (HAS) parues en 2021 sur le ST, indiquent la recherche du matériel Y par FISH ou PCR, si celui-ci n'était pas antérieurement décelé par le caryotype standard [2]

Pathologies associées au syndrome de Turner :

Associée à la triade classique comprenant un RC, une IOP et un syndrome dysmorphique, le ST peut être associé à d'autres pathologies : des MAI, des cardiopathies congénitales, des malformations rénales, des anomalies hépatobiliaires, des maladies métaboliques, des pathologies oto-rhino-laryngées ainsi que des tumeurs.

Pathologies cardiovasculaires

- Cardiopathies congénitales

Les malformations cardiaques sont présentes chez 8 à 49 % des patientes ayant un ST, incluant : la pseudocoarctation de l'aorte (31,4 à 49%), la bicuspidie aortique (25 à 39,2%), la coarctation de l'aorte (12 à 15,7%), la dilatation aortique (23%), les anomalies veineuses (26 à 31%) et l'artère sous-clavière aberrante (8%) [14]. Étant donné la fréquence élevée des malformations cardiaques, la HAS préconise la pratique d'un examen cardiovasculaire, un ECG, une échographie transthoracique (ETT) et une IRM cardiaque lors du diagnostic [2].

- Hypertension artérielle

La prévalence de l'hypertension artérielle (HTA) dans le ST augmente avec l'âge, elle passe de 25 % chez les adolescentes à 50 % chez les adultes [14]. Les mécanismes de l'HTA primaire dans le ST sont encore mal élucidés. Toutefois, le syndrome métabolique, la stimulation du système nerveux sympathique ainsi que le déficit œstrogénique sont les facteurs incriminés dans sa genèse [15].

- Dissection aortique

Les turnériennes ont à un risque plus élevé que la population générale de développer cette anomalie. Donato et al. estimaient que cette incidence est de 40 pour 100 000 turnériennes versus 6 pour 100 000 dans la population générale. Parmi les facteurs de risque de développer cette anomalie : la coarctation de l'aorte, la bicuspidie aortique, l'HTA et la grossesse [14].

Pathologies rénales

Les malformations rénales les plus fréquemment décrites dans la littérature sont : le rein en fer à cheval (11%), la duplication rénale et des voies urinaires (5 à 10%) et l'aplasie rénale (3%).

Pathologies hépatiques et digestives

Les anomalies hépatiques incluant une cytolysé hépatique et ou une cholestase, souvent asymptomatiques, sont retrouvées dans le ST dans 50 à 80% des cas, justifiant ainsi le dépistage systématique par bilan hépatique annuel [1].

De surcroît, et étant présente dans 4,2% des cas, la maladie cœliaque doit être recherchée à partir de l'âge de 2 ans par les anti-transglutaminases, puis tous les 2 ans durant l'enfance, ensuite si présence d'une symptomatologie évocatrice à l'âge adulte [1,2].

Maladies métaboliques

- Diabète

Dans le ST, la fréquence de diabète est de 10% et augmente avec l'âge passant de 3,1% entre 20 et 39 ans à 29% entre 60 et 74 ans. Quant au prédiabète, il est constaté dans 15 à 50% des patientes [9]. La particularité du diabète type 2 dans le ST réside dans sa survenue à un âge plus précoce que dans la population générale [16].

- Dyslipidémie

L'hypercholestérolémie est constatée chez 37 à 50% des turnériennes. Outre l'insulinorésistance et l'obésité, cette fréquence élevée de dyslipidémie dans le ST peut être due au déficit œstrogénique mais aussi au déficit en hormones thyroïdiennes [1].

Maladies auto-immunes

Les MAI sont présentes chez 20 à 50% des turnériennes, dominées par les dysthyroïdies pouvant atteindre 38,6% des cas [17], majoritairement représentées par la thyroïdite d'Hashimoto. Les autres MAI observées dans le ST sont : la maladie cœliaque, le diabète type 1, le vitiligo, le psoriasis et la pelade [18].

Pathologies Oto-rhino-laryngées

Les otites à répétitions sont parmi les pathologies les plus fréquemment notées dans le ST (80 %) alors que la surdité est constatée dans 30 % des cas.

Pathologies tumorales

Parmi trois études rétrospectives à large échelle étudiant la fréquence des cancers dans le ST, une seule a démontré une augmentation du risque de tout cancer confondu. Cependant, le risque d'avoir un mélanome ou d'une néoplasie cérébrale était élevé dans les trois études. Néanmoins l'étiopathogénie derrière l'augmentation de l'incidence de ses tumeurs reste à élucider. En revanche, le ST semble être un facteur protecteur du cancer du sein. Ce fait serait en rapport avec l'hypoœstrogénie relative chez ses femmes [1].

Prise en charge thérapeutique :

Traitement du retard de croissance

L'un des objectifs thérapeutiques primordiaux du ST est d'assurer une croissance staturale optimale. Parmi les traitements disponibles pouvant concrétiser cet objectif : l'hormone de croissance recombinante seule ou combinée à l'oxandrolone, comme cela a été recommandé par l'ESE en 2017. Ce traitement doit être initié tôt, au moins quatre ans avant le début de la puberté et idéalement vers l'âge de 4 à 6 ans. La dose recommandée du traitement par GH est de 45 à 50 µg/kg/jour soit 1,5 fois plus importante que la dose requise dans le traitement de l'insuffisance somatotrope. Il doit être poursuivi jusqu'à ce que la vitesse de croissance soit inférieure à 2 cm/an ou l'âge osseux soit à 14 ans [1].

Un bilan pré thérapeutique avant l'initiation de la somatotropine est nécessaire, comportant : un âge osseux, une IGF1 et une HbA1C voire une glycémie à jeun. Ensuite le suivi sera clinique et biologique. L'examen clinique, qui doit être réalisé chaque 6 mois, va préciser la taille, la vitesse de croissance, l'aggravation potentielle d'une scoliose et la recherche des effets indésirables du traitement. Quant aux examens paracliniques nécessaires pour le suivi, les recommandations préconisent : un âge osseux chaque 2 à 3 ans, une HbA1C ± glycémie à jeun et une IGF1 sérique annuellement [2]. Si la vitesse de croissance est insuffisante malgré une bonne observance thérapeutique et en dehors d'autres étiologies favorisant le RC (hypothyroïdie, maladie coeliaque, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin), une augmentation de la posologie est possible. En revanche, une diminution de la dose est préconisée en cas d'un taux d'IGF1 dépassant les 2,5 déviations standards [2]. Quant à la dose maximale du traitement par hormone de croissance, elle est de 68 µg/kg/jour [1].

Selon l'étude multicentrique et longitudinale GeNeSIS réalisée sur une période de 15 ans et incluant 1118 filles ayant un ST, 55 à 70% des filles traitées ont atteint une taille finale normale (> -2 DS) [19]. Les facteurs contribuant à l'efficacité de ce traitement sont : la taille initiale, la taille cible parentale, l'âge jeune au début du traitement, sa longue durée avant la puberté et la dose adéquate de GH [1].

Traitement de l'insuffisance ovarienne primitive

L'objectif principal d'un traitement hormonal substitutif est de permettre un développement des caractères sexuels secondaires et de l'utérus, une prévention de la déminéralisation osseuse sans induction d'une maturation osseuse rapide pouvant entraver la croissance staturale, ainsi qu'une prévention des maladies cardiovasculaires.

Le traitement par œstrogènes est indiqué pour les

patientes dont les gonadotrophines sont élevées vers l'âge de 11 à 12 ans ou celles ayant un âge osseux de 11 ans. En dehors de ces cas, une surveillance d'une survenue spontanée de la puberté sera préconisée [20].

Avant l'initiation du traitement hormonal, un bilan pré-thérapeutique est nécessaire, incluant la recherche par l'interrogatoire des facteurs de risque de thrombose, la mesure de la pression artérielle, un bilan hépatique, un bilan lipidique et un bilan hormonal (E2, FSH, LH, AMH). Étant donné que les fortes doses d'E2 peuvent compromettre la croissance staturale, une faible dose d'E2 est indiquée au début de l'induction pubertaire. En effet, il est recommandé de commencer par le 1/10ème de la dose adulte soit 0,2 mg/jour de 17 β œstradiol. Ensuite, la posologie peut être augmentée progressivement tous les six mois, afin d'atteindre la dose adulte en 2 à 3 ans. Cette augmentation progressive est cruciale afin de mimer la puberté physiologique sans compromettre la taille finale. L'E2 préférée est l'œstrogène naturelle (17 β-œstradiol) administrée par voie percutanée vue sa faible interférence avec la croissance staturale et le non-premier passage hépatique [1].

La progestérone sera introduite après 2 ans de traitement par E2 ou si survenue de menstruations. Ensuite, le traitement par E2 et progestérone sera cyclique afin de permettre la survenue des menstruations et de prévenir l'hyperplasie endométriale. La progestérone naturelle 200 mg ou la dydrogestérone 10 mg sont préférées aux progestatifs de synthèse, qui sont susceptibles d'augmenter le risque de méningiome [1].

En cas de puberté spontanée, il est important de faire le dosage de FSH, LH, E2 et AMH afin de dépister à temps une IOP et d'introduire un traitement substitutif [9].

Concernant la surveillance, c'est essentiellement le développement des caractères sexuels secondaires, le pronostic de la taille finale et l'âge de la patiente qui incitent à adapter le traitement œstrogénique. Toutefois, le dosage d'E2 peut être envisagé pour la titration thérapeutique. Le THS doit être poursuivi jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause, soit vers 50 ans. Notons, que la poursuite du traitement doit être individualisée et réévaluée à chaque consultation [21].

Sous E2, on espère un développement d'un bourgeon mammaire après six mois de traitement et une atteinte d'un stade IV de Tanner après une moyenne de 2,25 ans [1].

Pronostic :

Sociétal

Dans la littérature, et malgré les troubles neuro-cognitifs à type de dyscalculie, de désorientation temporo-spatiale souvent présentes chez ces patientes, elles avaient un niveau d'instruction ainsi qu'une activité professionnelle comparable à la population générale [1].

De fertilité

Une grossesse spontanée au cours du ST ne se produit que dans 4,8 à 7,6%, des cas plus fréquemment en présence d'un mosaïcisme. Par ailleurs, en cas de grossesse spontanée, le risque de morbi-mortalité foëto-maternelle est plus important que dans la population générale. En effet, le taux d'avortement spontané est de l'ordre de 30,8 à 45,1% chez les turnériennes versus 8 à 20% chez les autres femmes. De même, le risque de prééclampsie, de prématurité et d'accouchement par césarienne est augmenté chez ces malades. D'autre part, il semble que le risque de malformations foëtales est plus important puisque deux tiers des enfants issus de ses grossesses, auront un ST ou une trisomie 21. Les turnériennes doivent être donc éduquées sur le faible taux de grossesse spontanée et l'évolution quasi constante vers l'IOP. Ainsi, la quasi-majorité des femmes ayant un ST sont infertiles et de ce fait doivent être informées sur leurs options thérapeutiques disponibles [1].

Particulièrement, les patientes ayant un mosaïcisme au caryotype, doivent être informées sur la possibilité de la réalisation d'une cryopréservation de tissus ovariens ou d'ovocytes après stimulation ovarienne adéquate. Le don d'ovocytes est parfois la seule option thérapeutique possible. Une grossesse se produit alors dans 16 à 40% des cas [1].

Mortalité

La mortalité dans le ST est augmentée par un facteur de trois. Une réduction de l'espérance de vie de 13 ans est constatée dans le ST, attribuée essentiellement aux pathologies cardiovasculaires acquises, mais aussi congénitales [22], les pathologies hépatiques et néoplasiques [23].

Surveillance :

Le tableau 2 résume les modalités cliniques et paracliniques de suivi des patientes ayant un syndrome de Turner.

Tableau 2 : les modalités cliniques et paracliniques de suivi des patientes ayant un syndrome de Turner

Paramètres de surveillance	Au diagnostic	Durant l'enfance	A l'âge adulte
Poids/IMC	Oui	Chaque visite	Chaque visite
Pression artérielle	Oui	Chaque visite	Chaque visite
Bilan hépatique complet, bilan rénal et HbA1c	Annuellement à partir de l'âge de 10 ans		
Fonction thyroïdienne (TSH+ Ft4)	Oui	Annuellement	Annuellement
25 OH vitamine D	–	Chaque 2-3 ans après l'âge de 9-11 ans	Chaque 3 à 5 ans
Anticorps anti-transglutaminase	–	Tous les deux ans à partir de l'âge de 2 ans	Si symptômes évocateurs
Evaluation cardiovasculaire*	Oui	Chaque 5 ans	Chaque 10 ans ou avant une grossesse
Echographie rénale	Oui	–	–
Ostéodensitométrie	–	–	Chaque 5 ans si arrêt du traitement oestrogénique
Examen ORL	Oui	Chaque 3 ans	Chaque 5 ans
Examen ophtalmologique	Oui	–	–
Evaluation dentaire	Oui	–	–
Recherche d'une dysplasie congénitale de la hanche	Oui	–	–
Examen dermatologique	Oui	Annuellement	Annuellement
Examen musculosquelettique	–	Vers l'âge de 5-6 ans et de 12-14 ans	–

*évaluation cardiovasculaire inclut : un examen clinique, un ECG, une échographie cardiaque et une IRM cardiaque

Corrélation génotype-phénotype :

Monosomie de X

La monosomie du chromosome X est associée à un phénotype clinique sévère : un RC et une dysgénésie gonadique quasi-constantes ainsi qu'une incidence élevée de cardiopathies et de malformations rénales [22].

Mosaïcisme sans anomalies de structure chromosomique

Il est établi par plusieurs études en effet que les patientes ayant un mosaïcisme sans anomalies de structure ont un phénotype clinique plus modéré, se traduisant par une taille plus grande, une puberté spontanée ainsi que des grossesses plus fréquentes que celles ayant d'autres formules chromosomiques. De plus, elles semblent être protégées quant à la survenue d'une pathologie cardiovasculaire, lymphatique ou auto-immune [1] [24].

Isochromosome X

L'isochromosome Xq est associé à un phénotype clinique aussi sévère que la monosomie X. De plus, les patientes ayant cette anomalie génétique ont un risque supplémentaire de développer des MAI, des troubles auditifs et des pathologies cardiovasculaires [24].

Chromosome en anneau

Le phénotype des patientes ayant un chromosome en anneau dépend essentiellement de la taille de l'anneau, qui est corrélée à la perte du matériel génétique. Plus spécifiquement, si le gène XIST-impliqué dans l'initiation de l'inactivation de X- est perdu, le phénotype sera sévère. D'une manière générale, les patientes ayant ce type d'anomalie génétique, ont un dysfonctionnement gonadique dans 97% des cas, une petite taille et des anomalies morphologiques typiques du ST. De plus, un élément clinique semble être distinctif de cette anomalie génétique : la syndactylie. En revanche, le lymphoedème est plus rarement trouvé chez ses patientes : 9% versus 33% des patientes ayant une monosomie de X. Enfin, il paraît que le retard mental est plus prévalent chez ses patientes notamment celles ayant un petit anneau (20 à 86%) [25].

Triple X

Le triple X dans le ST (45, X/47, XXX ou 45, X/46, XX/47, XXX, ...) est associé à un bon développement statural chez certaines patientes ainsi que la présence d'une fonction gonadique préservée dans la majorité des cas. A l'inverse, le retard mental semble être est plus fréquent [26].

Au total, certes la formule chromosomique peut orienter l'expression phénotypique du ST sans toutefois une corrélation absolue. En effet, ayant des idéogrammes chromosomiques parfaitement superposables, les turnériennes peuvent avoir un éventail d'atteintes phénotypiques très variables, soulignant ainsi l'hétérogénéité phénotypique mais

aussi l'implication d'autres facteurs notamment épigénétiques, des modifications de l'ARN et l'effet de l'empreinte parentale de certains gènes localisés sur le chromosome X. Ces faits sont mis en exergue dans la figure 5, concluant à un impact très complexe des effets génotypiques séquentiels sur l'expression phénotypique du ST, qui est considéré dès lors comme une conséquence d'un changement génomique, épi génomique et trans cryptomique, plutôt qu'une absence de chromosome X [2].

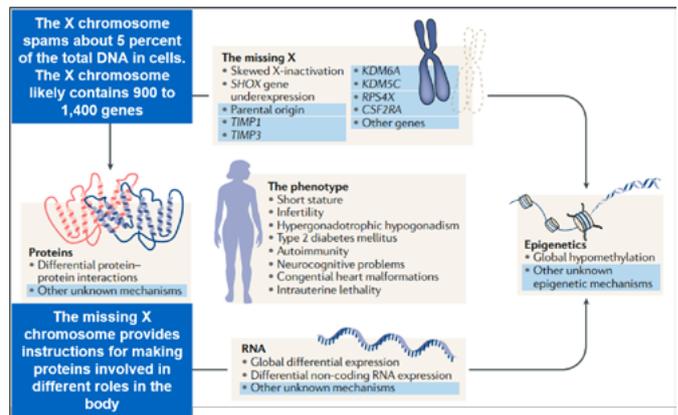


Figure 5 : Interaction génotype-phénotype [9]

CONCLUSION :

En guise de ce travail, nous insistons sur l'importance de diagnostiquer précocement le ST, afin d'améliorer le pronostic de ses patientes. De plus, nous mettons l'accent sur l'intérêt de la recherche des pathologies associées à ce syndrome et sa prise en charge multidisciplinaire. être retrouvées également dans le ST, justifiant ainsi une prise en charge multidisciplinaire.

REFERENCES

- [1] Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. Eur J Endocrinol. 1 sept 2017;177(3):G1-70.
- [2] Fiot E, Alauze B, Donadille B, Samara-Boustani D, Houang M, De Filippo G, et al. Turner syndrome: French National Diagnosis and Care Protocol (NDPC; National Diagnosis and Care Protocol). Orphanet J Rare Dis. 12 juill 2022;17(Suppl 1):261.
- [3] Ibarra-Ramírez M, Martínez-de-Villarreal LE. Clinical and genetic aspects of Turner's syndrome. Med Univ. janv 2016;18(70):42-8.
- [4] Berglund A, Viuff MH, Skakkebaek A, Chang S, Stochholm K, Gravholt CH. Changes in the cohort composition of turner syndrome and severe non-diagnosis of Klinefelter, 47,XXX and 47,XYY syndrome: a nationwide cohort study. Orphanet J Rare Dis. 14 janv 2019;14:16.

- [5] Zelinska N, Shevchenko I, Globa E. Nationwide Study of Turner Syndrome in Ukrainian Children: Prevalence, Genetic Variants and Phenotypic Features. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* sept 2018;10(3):256-63.
- [6] Uçar A, Abacı A, Pirgon Ö, Dündar B, Tütüncüler F, Çatlı G, et al. A Synopsis of Current Practice in the Diagnosis and Management of Patients with Turner Syndrome in Turkey: A Survey of 18 Pediatric Endocrinology Centers. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* sept 2018;10(3):230-8.
- [7] Al Salloum A, El Mouzan MI, Al Herbish A, Al Omer A, Qurashi M. Prevalence of selected congenital anomalies in Saudi children: a community-based study. *Ann Saudi Med.* 2015;35(2):107-10.
- [8] Kammoun I, Chaabouni M, Trabelsi M, Ouertani I, Kraoua L, Chelly I, et al. Analyse génétique du syndrome de Turner : étude tunisienne de 89 cas. *Ann Endocrinol.* nov 2008;69(5):440-5.
- [9] Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol.* oct 2019;15(10):601-14.
- [10] Cabrol S. Le syndrome de Turner. *Ann Endocrinol.* févr 2007;68:2-9.
- [11] Pienkowski C, Menendez M, Cartault A, Lorenzini F, Lesourd F, Tauber M. Syndrome de Turner et procréation. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* oct 2008;36(10):1030-4.
- [12] Hankus M, Soltysik K, Szeliga K, Antosz A, Drosdzol-Cop A, Wilk K, et al. Prediction of Spontaneous Puberty in Turner Syndrome Based on Mid-Childhood Gonadotropin Concentrations, Karyotype, and Ovary Visualization: A Longitudinal Study. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(2):90-7.
- [13] Wolff DJ, Dyke DLV, Powell CM. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med.* 1 janv 2010;12(1):52-5.
- [14] Donato B, Ferreira MJ. Cardiovascular risk in Turner syndrome. *Rev Port Cardiol.* juill 2018;37(7):607-21.
- [15] Donadille B, Christin-Maitre S. Heart and Turner syndrome. *Ann Endocrinol.* juin 2021;82(3-4):135-40.
- [16] Allybocus ZA, Wang C, Shi Hr, Wu Qh. Endocrinopathies and cardiopathies in patients with Turner syndrome. *Climacteric.* 2 nov 2018;21(6):536-41.
- [17] Mohamed SOO, Elkhidir IHE, Abuzied AIH, Nouredin AAMH, Ibrahim GAA, Mahmoud AAA. Prevalence of autoimmune thyroid diseases among the Turner Syndrome patients: meta-analysis of cross sectional studies. *BMC Res Notes.* 29 nov 2018;11(1):842.
- [18] Wegiel M, Antosz A, Gieburowska J, Szeliga K, Hankus M, Grzybowska-Chlebowczyk U, et al. Autoimmunity Predisposition in Girls With Turner Syndrome. *Front Endocrinol [Internet].* 2019 [cité 23 avr 2022];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2019.00511>
- [19] Pfäffle R, Land C, Schönau E, Holterhus PM, Ross JL, Piras de Oliveira C, et al. Growth Hormone Treatment for Short Stature in the USA, Germany and France: 15 Years of Surveillance in the Genetics and Neuroendocrinology of Short-Stature International Study (GeNeSIS). *Horm Res Paediatr.* 2018;90(3):169-80.
- [20] Kasprzyk J, Włodarczyk M, Sobolewska-Włodarczyk A, Wieczorek-Szukała K, Stawerska R, Hilczer M, et al. Karyotype Abnormalities in the X Chromosome Predict Response to the Growth Hormone Therapy in Turner Syndrome. *J Clin Med.* 29 oct 2021;10(21):5076.
- [21] Klein KO, Rosenfield RL, Santen RJ, Gawlik AM, Backeljauw PF, Gravholt CH, et al. Estrogen Replacement in Turner Syndrome: Literature Review and Practical Considerations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mai 2018;103(5):1790-803.
- [22] Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JAH. Turner's Syndrome in Adulthood. *Endocr Rev.* 1 févr 2002;23(1):120-40.
- [23] Fuchs MM, Attenhofer Jost C, Babovic-Vuksanovic D, Connolly HM, Egbe A. Long-Term Outcomes in Patients With Turner Syndrome: A 68-Year Follow-Up. *J Am Heart Assoc.* 4 juin 2019;8(11):e011501.
- [24] Viuff M, Skakkebaek A, Nielsen MM, Chang S, Gravholt CH. Epigenetics and genomics in Turner syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* mars 2019;181(1):125-32.
- [25] Leppig KA, Disteche CM. Ring X and Other Structural X Chromosome Abnormalities: X Inactivation and Phenotype. *Semin Reprod Med.* 2001;19(2):147-58.
- [26] Sybert V. Phenotypic effects of mosaicism for a 47,XXX cell line in Turner syndrome. *J Med Genet.* mars 2002;39(3):217-20.
- [27] Dabrowski E, Johnson EK, Patel V, Hsu Y, Davis S, Goetsch AL, et al. Turner Syndrome with Y Chromosome: Spontaneous Thelarche, Menarche, and Risk of Malignancy. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 1 févr 2020;33(1):10-4.

Impact and efficacy of High-flow nasal cannula oxygen in Bronchiolitis

Impact et efficacité de l'oxygène à haut débit dans la Bronchiolite

Tilouche. S ^(1,2), Ben Belgacem. H ^(1,2), Barkallah. M ⁽²⁾, Elghardallou. M ⁽¹⁾, Hannachi. N ^(1,3), Tej. A ^(1,2), Soyah. N ^(1,2), Kebaili. R ^(1,2), Bouguila. J ^(1,2), Boughamoura. L ^(1,2)

⁽¹⁾ University of Sousse, Faculty of Medicine of Sousse "Ibn El Jazzar",

⁽²⁾ Farhat Hached University Hospital, Department of Pediatrics, Sousse, Tunisia.

⁽³⁾ Farhat Hached University Hospital, Department of Microbiology, Sousse, Tunisia.

ABSTRACT :

Introduction : High flow nasal cannula (HFNC) is a new device for ventilatory support in children with bronchiolitis. The aim of this study is assess of the efficacy of HFNC therapy as compared to conventional respiratory support in the treatment of bronchiolitis.

Methods : A retrospective study of infants under 24 months of age with moderate and severe bronchiolitis admitted in pediatric university hospital's Pediatric intensive care unit (PICU) before (PO : November 2013 to October 2015) and after introduction of HFNC (P1: November 2015 to October 2017). We compared intubation rate, length of hospital stay, intensive care length stay; length of oxygen therapy and adverse events in the two periods.

Results : In P1, HFNC use decreased markedly the respiratory and heart rates with improvement of blood gas parameters in P1. After the introduction of HFNC, only 8% of infants admitted to the PICU with bronchiolitis required intubation, compared with 20,7% in PO ($P < 10^{-3}$). The HFNC group needed oxygen supplementation for three days less than the other group ($p < 10^{-3}$) and hospital and PICU stays were 4 days shorter ($p < 10^{-3}$). Few adverse events were reported in P1 (35% vs 14.9%, $p < 10^{-3}$).

Conclusion : HFNC decreases the treatment failure rate and the duration of both oxygen therapy and PICU treatment by providing a comfortable and well-tolerated means of non invasive ventilatory support which implies that the HFNC should be the first choice for treating patients admitted to the PICU with moderate and severe bronchiolitis.

Key words : Bronchiolitis, High flow nasal cannula, Pediatric intensive care unit, Standard oxygen therapy

RESUME :

Introduction : La canule nasale à haut débit (HFNC) est un nouveau dispositif d'assistance ventilatoire chez les enfants atteints de bronchiolite. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité du traitement HFNC par rapport à la prise en charge conventionnelle dans le traitement de la bronchiolite modérée et sévère.

Matériel et Méthodes : Une étude rétrospective incluant les nourrissons âgés de moins de 24 mois atteints de bronchiolite modérée ou sévère admis dans l'unité de soins intensifs pédiatriques (USIP) de l'hôpital universitaire pédiatrique avant (PO : novembre 2013 à octobre 2015) et après l'introduction du HFNC (P1 : novembre 2015 à octobre 2017). Nous avons comparé le taux d'intubation, la durée du séjour à l'hôpital, la durée du séjour en soins intensifs; durée de l'oxygénothérapie et événements indésirables au cours des deux périodes .

Corresponding author :

Samia Tilouche : Institutional affiliation: University of Sousse, Faculty of Medicine of Sousse "Ibn El Jazzar", Farhat Hached University Hospital, Department of Pediatrics, Sousse, Tunisia

Email: samiatilouche@yahoo.fr

Phone Number : 00216 25 33 48 58

Résultats : En P1, l'utilisation de HFNC a permis de baisser de façon significative la fréquence respiratoire et cardiaque avec une amélioration des paramètres des gaz sanguins en P1. Après l'introduction du HFNC, seulement 8 % des nourrissons admis à l'USIP pour bronchiolite ont nécessité une intubation, comparativement à 20,7 % dans PO ($P < 10^{-3}$). La durée de l'oxygénation du groupe HFNC était moins que l'autre groupe de 3 jours ($p < 10^{-3}$) et les séjours à l'hôpital et à l'USIP étaient 4 jours plus courts ($p < 10^{-3}$). Peu d'événements indésirables ont été rapportés dans P1 (35 % vs 14,9 %, $p < 10^{-3}$).

Conclusion : HFNC diminue le taux d'échec du traitement et la durée de l'oxygénothérapie et de la prise en charge en USIP, ce qui implique que le HFNC devrait être le premier choix pour traiter les patients admis à l'USIP avec une bronchiolite modérée et sévère.

Mots clés : Bronchiolite, Canule nasale à haut débit, Unité de soins intensifs pédiatriques, Oxygénothérapie standard

INTRODUCTION :

Bronchiolitis is an acute infection of the lower respiratory tract and the leading cause of hospitalization in infants during the first 24 months of life. It is usually caused by the respiratory syncytial virus (RSV) [1]. Although most cases are self-limiting and can be managed at home, between 2 and 10% require hospital admission, and of the latter, 5-7% require respiratory support at the pediatric intensive care unit (PICU) [2]. Supportive therapy, in the form of supplemental oxygen, fluid therapy and respiratory support, remains the mainstay of treatment [3]. Respiratory support has traditionally been the domain of intensive care settings, and has been provided through an escalation of therapy from simple oxygen delivery by nasal cannula, to non-invasive ventilation with Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) and finally to intubation and mechanical ventilation (MV) [4]. These strategies require highly skilled staff, are costly, and are associated with a greater incidence of adverse events including ventilator-induced lung injury, barotrauma, and potential neurotoxicity associated with sedation [5]. In recent years, there has been increasing interest in using nasal high flow oxygen cannula as a treatment for bronchiolitis. It delivers a heated and humidified blend of air and oxygen through nasal cannula at rates exceeding the peak inspiratory flow and there by result in more efficient delivery of oxygen to the terminal airways. Physiological studies have demonstrated reduced work of breathing and improved gas exchange [6,7]. Studies have suggested its usefulness for improving oxygenation and alleviating the requirement for MV in children with bronchiolitis [8,9]. The objective of this study was to assess the effects of high-flow nasal cannula therapy compared with conventional respiratory support in the treatment of infants with severe bronchiolitis by

comparing the two periods before and after the introduction of HFNC in the intensive care unit of our department pediatrics.

METHODS :

Study design and setting: We conducted a retrospective study at the pediatric intensive care unit of Farhat Hached hospital in Sousse - Tunisia investigating patients admitted with a diagnosis of moderate and severe bronchiolitis. This study took place over two consecutive comparable time periods before and after introduction of HFNC.

Participants : The inclusion criteria were age between 0 to 24 months with diagnosis of moderate or severe bronchiolitis. Bronchiolitis was clinically defined as the first episode of acute wheezing in children less than two years of age, starting as a viral upper respiratory infection (coryza, cough or fever) [1]. The assessment of the severity of bronchiolitis was made by Wang Respiratory Score [10].

Study description: This study took place over two consecutive time periods:

- PO: Before the introduction of the HFNC (November 2013 to October 2015).

- P1: After the introduction of the HFNC (November 2015 to October 2017).

In PO, the ventilation supports used were:

- Standard oxygen therapy (SOT) with standard nasal cannula and high concentration oxygen mask.

- Non invasive ventilation with nCPAP.

- Intubation and MV.

In P1, HFNC was used in addition of those supports from PO. HFNC was introduced in the pediatric department of Farhat Hached Hospital of Sousse in November 2015. Infants in the HFNC group received heated and humidified gas flow of 2 L/kg/min with the Fisher and Paykel Healthcare® HFNC system. The cannula size was chosen to fit the child's nares and adjusted for comfort. The amount of oxygen varied depending on the degree of hypoxemia and was adjusted to maintain saturations $\geq 94\%$. The study included children with bronchiolitis receiving HFNC as the first, second or third respiratory support.

Failure of high flow oxygen therapy was defined as lack of clinical improvement or worsening in the condition of the patient despite the optimisation of therapy with delivery of maximum FiO_2 and flow rates, requiring transition to another modality of respiratory support. Treatment failure criteria were an increased work of breathing (retractions, flaring, grunting), increase of polypnea, pulse oximetry (SpO_2) $< 94\%$ and hypercapnia in control blood gaz. The intubation criteria used were prolonged respiratory arrest, refractory hypoxemia, exhaustion secondary to increased breathing effort, consciousness abnormalities, and acidosis with hypercapnia. Once failure criteria were met, escalation of treatment may be from standard oxygen therapy to HFNC therapy or escalation to nCPAP from HFNC

or MV from SOT, HFNC or nCPAP. The success of the treatment was defined by no need for an escalation of care during hospitalization.

Data collection: Patients data were collected from medical records. The data collected included age, weight, sex, comorbidity, respiratory rate (RR), Heart rate (HR), SpO₂, blood gas (pH, pCO₂), and viral status.

In HFNC group (P1), RR and HR were recorded for each patient for a baseline at the time of HFNC initiation (T₀) and at different time intervals:

I₁ = interval between T₀ (just before the initiation of the HFNC) and the 2nd hour.

I₂ = interval between the 2nd hour and the 6th hour.

I₃ = interval between the 6th hour and the 12th hour.

We recorded capillary blood gas parameters (pH, PCO₂) at T₀ and 4 hours from initiation of HFNC oxygen therapy.

For the two periods (P0, P1), Hospital and PICU stay, length of oxygen therapy and intubation rate were measured. The type of 1st ventilatory support used, the change of support if necessary (2nd and 3rd support) was also collected. We documented adverse effects (air leak syndrome, abdominal distension, nosocomial infection and skin erosion at the area of contact with the cannula).

Study outcomes:

Primary outcomes was to assess the impact of HFNC on clinical (HR and HH) and gazometric (pH, pCO₂) parameters on different time intervals.

Secondary outcomes were to compare the proportion of infants requiring intubation, length of hospital stay, including intensive care length of stay ; length of oxygen therapy and adverse events in the two periods. HFNC therapy failure was defined as children requiring nCPAP or invasive ventilation based on the clinical decision of the attending physician.

Statistical analysis: The Statistical Package for Social Sciences (IBM-SPSS, version 23) was used for data entry and statistical analysis. The quantitative variables were expressed as means and standard deviations. The qualitative variables were expressed as absolute values and percentages. The two periods were compared using the student t-test or the Mann-Whitney U-test for quantitative variables and the chi-square test or the Fisher exact test for qualitative variables. The study of parameters at time intervals was made by variance analysis and to identify the predictive factors for intubation, a multivariate regression analysis was used. P values <0.05 were considered statistically significant.

RESULTS :

We included a total of 179 infants, 87 in the cohort of the HFNC period (P1) and 92 in the cohort of the period preceding the introduction of HFNC oxygen therapy (P0). Baseline characteristics of the two groups are presented in Table 1.

Table 1 : Patients characteristics between periods PO and P1

Variables	P0 N=92	P1 N=87	P
Demographic parameters			
Age month (min-max)	2 [1-20]	2[1-25]	0,08
Sexe N(%)	66 (71,7%)	47 (54%)	0,01
Weight Mean (DS)	5,15 ± 2,14	5,09 ± 1,8	0,8
Hypotrophy N (%)	33 (35,9%)	20 (23%)	0,59
Comorbidities N (%)			
Prematurity	35 (38%)	27 (31%)	0,32
Bronchopulmonary dysplasia	20 (21,7%)	14 (16,1%)	0,33
Heart disease	5 (5,4%)	1 (1,1%)	0,21
Neuromuscular disease	11 (12%)	9 (10,3%)	0,73
Malformations	4 (4,3%)	2 (2,3%)	0,68
	7 (7,6%)	8 (9,2%)	0,70
Clinical features			
SpO ₂ (Mean ± SD)	88,2 ± 5,7	87,8 ± 6,5	0,66
RR (breath/min) (Mean ± SD)	66,17 ± 7,8	69,7 ± 7,9	<10⁻³
HR (beat/min) (Mean ± SD)	154,2 ± 21	158,7 ± 21	0,15
Blood gas parameters			
pH (Mean ± SD)	7,38 ± 0,8	7,34±0,8	<10⁻³
PaCO ₂ (Mean ± SD)	34,38± 11	38,08 ± 12	0,05
PaO ₂ (Mean ± SD)	89,70 ± 42	87,50 ± 45	0,75
RSV N (%)	37 (40,2%)	16 (18,3%)	<10⁻³
First ligne respiratory support			
SNC N(%)	71 (77,2%)	22 (25,3%)	
HCOM N(%)	20 (21,7%)	6 (6,9%)	
HFNC N(%)	0	51(58,6%)	
N-CPAP N(%)	1 (1,1%)	5 (5,8%)	
MV N(%)	0	3 (3,4%)	

SNC : standard nasal cannula, **HCOM** : High concentration oxygen mask, **HFNC** : high flow nasal cannula, **NCPAP** : Nasal continuous positive airway pressure, **MV** : mechanical ventilation, **SpO₂** : Pulse oximetry, **SD** : standard deviation, **RSV** : respiratory syncytial virus, **RR** : respiratory rate, **HR** : heart rate.

We did not find statistically significant differences between the cohorts in the baseline characteristics of the patients: age (p=0.08), trophicity (p=0.59) and weight (p=0.80). However, the percentage of boys was higher in P0 (p=0.01). The presence of comorbidities was similar between the two periods (p=0.32). Prematurity was the most frequent comorbidity in the two populations of P0 and P1. SpO₂ and HR were similar between the two periods. But, the RR was significantly higher in P1 (69,7 versus 66,17; p=0.001). Respiratory acidosis was more present in patients in P1 (p <10⁻³). PaCO₂ was higher in P1 but without significant difference. P0 infants appeared to be significantly more infected with RSV (40.2% versus 18.3%).

The respiratory support techniques used in each period were different. The first means of oxygenation used in P0 was the standard nasal cannula (77.2%). In P1, HFNC was first-line treatment in 58,6% of cases.

Primary outcomes : Both the RR and the HR improved significantly with the passing of the hours. The RR decreased significantly between T₀ and I₁ by an 13 breath/min (18%), then by 7 breath/min in I₂ and around 5 breath/min in I₃ (Figure 1).

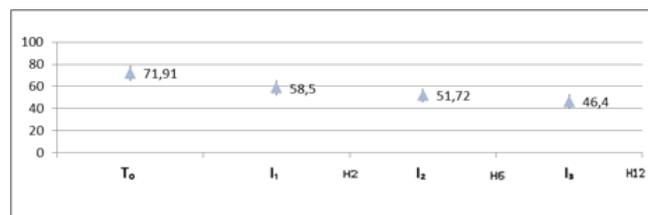


Figure 1 : Evolution of the respiratory rate in patients in the HFNC group

Similarly the HR decreased significantly from 163 to 142, 130 and 120 bpm respectively in I1, I2 and I3 (figure 2).

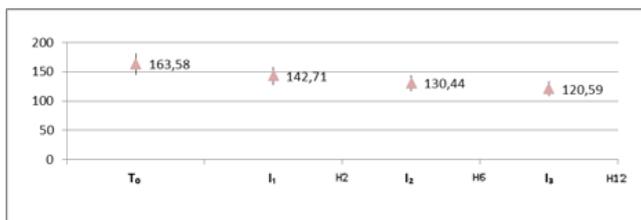


Figure 2 : Evolution of heart rate in patients in the HFNC group

For patients who initially had respiratory acidosis, blood gas control was performed 4 hours after HFNC therapy. The pH increased significantly by an average of 0.03. For capnia, there was a significant decrease by an average of 5 mmHg (Table 2).

Table 2 : Blood gas parameters in HFNC group

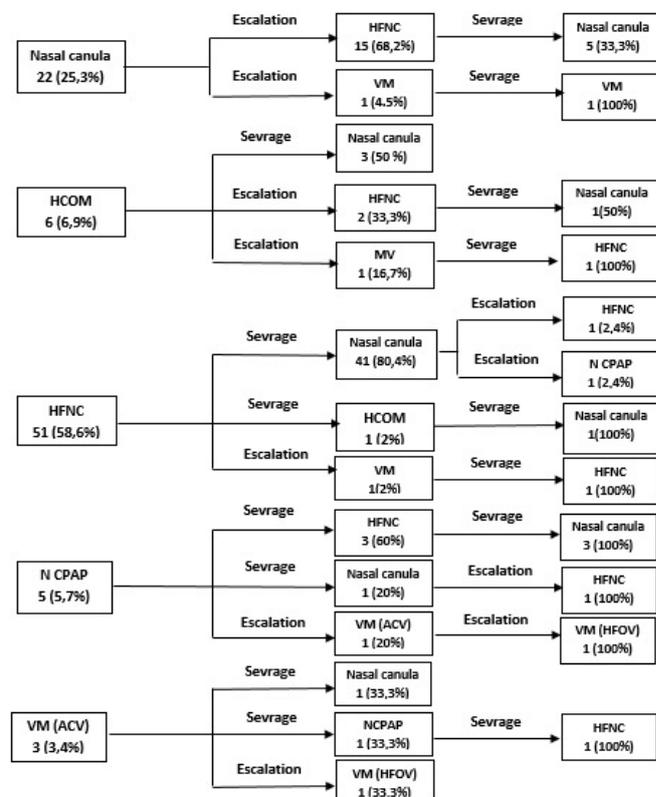
Variable	Gasometric values	p
Initial pH mean ± SD	7,34 ± 0,064	p=0,01
pH at H 4 mean ± SD	7,37 ± 0,05	
Initial pCO2 mean in mm Hg ± SD	40,28 ± 11,79	
pCO2 at H4 Mean in mmHg ± SD	35,77 ± 5,73	p < 10⁻³

Secondary outcomes: HFNC oxygen therapy was associated with a significant reduction in the need for intubation (20.7% in P0 vs 7% in P1; p=0,01). In univariate analysis, the introduction of HFNC in P1 reduced intubation rate. In multivariate analysis, and including parameters (hypotrophy, age < 3 months and comorbidities), HFNC does not seem to protect against intubation (p=0,06). The length of the hospital stay and PICU stay were significantly reduced in P1. The mean duration of HFNC oxygen therapy was 4,97 ± 3,6 days versus 8,18 ± 8,02 days for the other respiratory supports (p < 10⁻³). Adverse events were significantly more frequent in the first period (35.9% vs 14.9%; p < 10⁻³). Their occurrence with HFNC was 10.8% versus 36.2% with all the other supports (p < 10⁻³). We found a higher frequency nasal skin lesions with CPAP compared to the HFNC group but with no statistically significant (p=0.2). No differences were observed among the groups in terms of abdominal distention (p=0.73) and air leak syndrome (p=0.63). Nosocomial infections decreased significantly (32.6% in P0 vs 14.9% in P1; p < 10⁻³) and it was significantly lower with HFNC therapy (10.8%) compared to with the other respiratory supports (33.3%) (p < 10⁻³). Mortality rate decreased significantly from 13% in P0 to 3.4% in P1 (p= 0.02) (Table 3).

Table 3 : Secondary outcomes of HFNC therapy

Variables	P0 N=92	P1 N=87	P
Intubation rate N (%)	19 (20,7%)	7 (8%)	<10⁻³
Hospital stay (days) (Mean ± DS)	14,60 ± 10,54	10,32 ± 9,88	<10⁻³
PICU stay (days) (Mean ± DS)	10,95 ± 8,81	6,71 ± 7,20	<10⁻³
Adverse events N (%)	33 (35,9)	13 (14,9)	<10⁻³
Nasal injury N (%)	7 (7,6)	2 (2,3)	0,20
Barotrauma N (%)	3 (3,3)	3 (3,4)	0,63
Abdominal distension N (%)	1 (1,1)	1 (1,1)	0,73
Nosocomial infection N (%)	30 (32,6)	13 (14,9)	<10⁻³
Death N (%)	12 (13)	3 (3,4)	0,02

Escalation therapy: In P1, HFNC was the 1st most frequent means of oxygenation (58.6%) followed by nasal cannula (25.3%), high concentration oxygen mask (6.9%), nCPAP (5.7%) and MV (3.4%). Escalation therapy was required in 28.7% of patients. High-flow oxygen therapy failed in 3 patients (5,8%), who required MV (1 patient), CPAP (1 patient), put back on HFNC after secondary clinical worsening (1 patient). The causes of failure were respiratory acidosis, increased breathing effort for 2 patients and apnea in one patient. We found that 19 patients (26%) who used HFNC as their 1st or 2nd ventilatory support did not need another ventilatory support for progressive oxygen weaning (Figure 3).



HCOM : High concentration oxygen mask ; HFNC : High flow nasal canule ; VM : Mechanical ventilation ; ACV : Assist control ventilation ; HFOV : High frequency oscilation ventilation

Figure 3 : Escalation therapie in HFNC group

DISCUSSION :

During recent years, heated and humidified high flow oxygen administration, using nasal cannula, has become increasingly popular for respiratory support in children with bronchiolitis. In this pilot study, we describe the use of HFNC in infants hospitalized for moderate and severe bronchiolitis in a pediatric intensive care unit and its effects on ventilatory parameters. There were significant improvements in clinical and laboratory findings of children who received HFNC within 6 hours after HFNC use. HFNC therapy would probably be most effective during the first few hours of respiratory failure, when the inspiratory flow is sufficient [8]. Including 28 patients prospectively, Pham et al [6]. showed a decrease of RR associated with a reduction in breathing effort (decrease of esophageal pressure and decrease of diaphragmatic electrical activity) with the use of HFNC with a flow rate of 2 L/kg/ min. In the randomized controlled study of Milani et al. [11], both the respiration rate and the HR decreased more markedly, particularly within the first 8 h, in patients receiving HFNC therapy than in those treated using a standard nasal prongs. The study of Schibler et al. [8] showed that children with a 20% decrease in RR and HR at 90 minutes did not require therapeutic escalation.

Our study showed a significant improvement in gasometric parameters in HFNC group. For patients who initially had respiratory acidosis, the pH increased significantly by an average of 0.03. For capnia, there was a significant decrease by an average of 5 mmHg. These results were consistent with those of the prospective observational pilot study of Bressan and al. [12] showed that the median PaCO₂ and RR rapidly decreased by 6–8 mmHg and 13–20 breath/ minute, respectively, in the first 3 hours of HFNC therapy.

Most literature data on safety and effectiveness are based on retrospective cohort studies and suggest that the use of HFNC compared to SOT reduces the risk for intubation and need for invasive ventilation [13,14]. Mc Kiernan et al. [15] retrospectively studied 115 children (57 from before the introduction of HFNC and 58 from the season after the introduction of HFNC) and showed a 68 % decrease in intubations and a decrease in the median PICU length of stay from 6 to 4 days after the introduction of HFNC. Australian investigators noted a decline in intubation rate from 37 to 7 % in a retrospective chart review over a 5-year period of 167 children with bronchiolitis treated with HFNC in the PICU [8]. Similar to our results, both studies found a reduction in RR at 60 (15) and 90 min [8] after initiation of HFNC therapy. In the study of by Schibler et al [8], treatment failure was indeed lower in the HFNC group compared to the SOT group; very few children needed invasive ventilation. In the small semi-randomized pilot study by Milani et al. [11] involving patients with moderate to severe bronchiolitis who were younger than 12 months old, the duration

of oxygen therapy and length of hospital stay were lower in patients receiving HFNC therapy than in those receiving SOT. To break free from the different biases of retrospective studies, a multicenter, randomized trial, conducted by Franklin et al. [16] that compared oxygen therapy treatment with SOT and HFNC in New Zealand and Australia, involving 1472 patients, the percentage of infants receiving escalation of care was 12% (87 of 739 infants) in the high-flow group, as compared with 23% (167 of 733) in the standard-therapy group ($p < 0.001$). Oxygen therapy via HFNC creates positive pressure in the nasopharyngeal area and decreases respiratory workload and respiratory stress due to the high velocity of oxygen delivery. When therapy is provided using an HFNC, oxygen consumption decreases because the activity of the diaphragm increases. The workload of the accessory respiratory muscles is also reduced; therefore, HFNC slows progression to respiratory failure and decreases the intubation rate. The oxygen supplied is heated and humidified, preventing mucosal injury by reducing inflammatory reactions [11,17]. This may explain the greater benefit of HFNC over standard oxygen therapy in some patients

When compared to CPAP, the effectiveness of HFNC is not that high. The clinical response to nCPAP was more favorable than the response to HFNC in moderate to severe respiratory distress [18]. Treatment failure was higher comparing HFNC to nCPAP and patients failing with HFNC could be successfully switched to nCPAP therapy in around 70% of cases [18] and no difference was seen between the treatment groups concerning the duration of oxygen therapy and length of PICU stay. Recent study reported that the effectiveness of HFNC as initial respiratory support among children with moderate to severe acute viral bronchiolitis was less than that of nCPAP. They suggested that nCPAP may be more efficient than HFNC for initial respiratory support in young infants hospitalized in a PICU for moderate to severe acute viral bronchiolitis [19].

Two recent systematic reviews investigated the effects of HFNC versus other forms of oxygen therapy for bronchiolitis. The reviews found no differences in length of stay, length of oxygen supplementation, intubation rates, length of stay in PICU, RR, HR or adverse events. A significant reduction of the incidence of treatment failure was observed in the HFNC group compared with standard therapy, but there was a significant increase of the incidence of treatment failure in HFNC group compared with nCPAP group [20,21]. Consistency of PEEP is the advantage of nCPAP, although the influential factors of PEEP during HFNC, such as mouth breathing and flow setting are more inclined to be impacted by younger pediatrics [21]. This may explain that the clinical response to nCPAP was more favorable than the response to HFNC in moderate-to severe respiratory distress.

The definition of treatment failure in literature was

not homogenous. In most studies who included treatment, failure as an outcome there was an option for individual clinicians to independently decide that patient had failed a particular therapy, in addition to objective markers such as worsening of physiological parameters. This potentially creates significant bias and is a limitation of this systematic review and meta-analysis. Failure of HFNC may be anticipated in case of high pCO₂ and low pH on arterial blood gases, while HR and RR on admission did not seem to be predictive [17]. In non-responders, HR and RR did not significantly decrease after start of high flow compared to the responders [15,17]. Furthermore; higher FiO₂ need was considered as the predictor of HFNC treatment failure [18]. These factors should be considered when initiating HFNC for bronchiolitis to identify patients at risk for deterioration. Milési et al [18] identified clinicians' familiarity with HFNC devices as another important factor in the success of HFNC utilization.

Noninvasive ventilation has some immediate advantages over intubation. It decreases airway damage and ventilator-associated pneumonia, and decreases the requirement for sedation [5]. nCPAP has its own complications (skin or eye complications, gastric distension, pneumothorax, anxiety and need for sedation) [22]. HFNC has been shown to be a safe mode of respiratory support and in clinical practice, the use of HFNC is much easier than the use of nCPAP since the nasal masks are not well tolerated and interfere with normal care for the child [14]. Only mild adverse events have been reported like skin irritation and epistaxis. Air leak syndromes can however occur especially with inappropriate application of cannula size or an inappropriately high flow rate [23]. Only one study compared different flow rates with regard to safety and efficacy [24]. HFNC failure rate, intubation rate, and duration of invasive ventilation were similar between flows of 2 l/kg/min and 3 l/kg/min. With use of higher flow, there was more discomfort and longer PICU stay. No air leak syndromes occurred.

Studies on HFNC in Tunisia are scarce. Our study showed the clinical effectiveness and easiness of use of HFNC by comparing two periods before and after HFNC introduction. However, this study has several limitations. First, the study was retrospective and it was conducted in a single center with a small number of patients, which increased the chance of bias and limited the study generalization. In addition, requiring nCPAP ventilation or invasive ventilation after HFNC failed was based on subjective judgment of the physician and possibly the pCO₂ value.

CONCLUSION :

HFNC is a safe mode of respiratory support. It provides more rapid improvement of clinical and laboratory findings in patients with severe and moderate bronchiolitis. HFNC use decreased the treatment failure rate and the duration of both oxygen the-

rapy and PICU treatment with few complications compared to other respiratory support. Therefore, HFNC should be considered the first choice for oxygen therapy in patients admitted to the PICU with moderate and severe bronchiolitis.

What is already know on this topic

-High flow nasal cannula therapy has emerged as a new method to provide respiratory support for bronchiolitis.

-There is limited evidence on its effects and safety.

What this study adds

-High flow nasal cannula was safe and efficient in moderate and severe bronchiolitis.

-HFNC should be the first choice for treating patients admitted to the PICU with moderate and severe bronchiolitis

ABBREVIATION

HFNC : high flow nasal cannula

HR : Heart rate

MV : mechanical ventilation

nCPAP : Continuous Positive Airway Pressure nasal

PICU : pediatric intensive care unit

RR : respiratory rate

RSV : respiratory syncytial virus

SOT : Standard oxygen therapy

SpO₂ : pulse oximetry

PEEP : Positive End Expiratory Pressure

REFERENCES :

- [1] American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. oct 2006;118(4):1774-93.
- [2] Sinha IP, McBride AKS, Smith R, Fernandes RM. CPAP and High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Bronchiolitis. *Chest*. sept 2015;148(3):810-23.
- [3] Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, Rimini A, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr*. 24 oct 2014;40:65.
- [4] Lazner MR, Basu AP, Klonin H. Non-invasive ventilation for severe bronchiolitis: analysis and evidence. *Pediatr Pulmonol*. sept 2012;47(9):909-16.
- [5] Principi T, Fraser DD, Morrison GC, Farsi SA, Carrelas JF, Maurice EA, et al. Complications of mechanical ventilation in the pediatric population. *Pediatr Pulmonol*. mai 2011;46(5):452-7.
- [6] Pham TMT, O'Malley L, Mayfield S, Martin S, Schibler A. The effect of high flow nasal cannula therapy on the work of breathing in infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. juill 2015;50(7):713-20.
- [7] Hough JL, Pham TMT, Schibler A. Physiologic effect of high-flow nasal cannula in

- infants with bronchiolitis. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* juin 2014;15(5):e214-219.
- [8] Schibler A, Pham TMT, Dunster KR, Foster K, Barlow A, Gibbons K, et al. Reduced intubation rates for infants after introduction of high-flow nasal prong oxygen delivery. *Intensive Care Med.* mai 2011;37(5):847-52.
- [9] Goh CT, Kirby LJ, Schell DN, Egan JR. Humidified high-flow nasal cannula oxygen in bronchiolitis reduces need for invasive ventilation but not intensive care admission. *J Paediatr Child Health.* sept 2017;53(9):897-902.
- [10] Wang E, Milner R, Allen U, Maj H. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial. *Arch Dis Child.* mars 1992;67(3).
- [11] Milani GP, Plebani AM, Arturi E, Brusa D, Esposito S, Dell'Era L, et al. Using a high-flow nasal cannula provided superior results to low-flow oxygen delivery in moderate to severe bronchiolitis. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. août 2016;105(8):e368-372.
- [12] Bressan S, Balzani M, Krauss B, Pettenazzo A, Zanconato S, Baraldi E. High-flow nasal cannula oxygen for bronchiolitis in a pediatric ward: a pilot study. *Eur J Pediatr.* déc 2013;172(12):1649-56.
- [13] Mikalsen IB, Davis P, Øymar K. High flow nasal cannula in children: a literature review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 12 juill 2016;24:93.
- [14] Hutchings FA, Hilliard TN, Davis PJ. Heated humidified high-flow nasal cannula therapy in children. *Arch Dis Child.* juin 2015;100(6):571-5.
- [15] McKiernan C, Chua LC, Visintainer PF, Allen H. High flow nasal cannulae therapy in infants with bronchiolitis. *J Pediatr.* avr 2010;156(4):634-8.
- [16] Franklin D, Babl FE, Schlapbach LJ, Oakley E, Craig S, Neutze J, et al. A Randomized Trial of High-Flow Oxygen Therapy in Infants with Bronchiolitis. *N Engl J Med.* 22 mars 2018;378(12):1121-31.
- [17] Mayfield S, Bogossian F, O'Malley L, Schibler A. High-flow nasal cannula oxygen therapy for infants with bronchiolitis: pilot study. *J Paediatr Child Health.* mai 2014;50(5):373-8.
- [18] Milési C, Essouri S, Pouyau R, Liet JM, Afanetti M, Portefaix A, et al. High flow nasal cannula (HFNC) versus nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) for the initial respiratory management of acute viral bronchiolitis in young infants: a multicenter randomized controlled trial (TRAMONTANE study). *Intensive Care Med.* févr 2017;43(2):209-16.
- [19] Habra B, Janahi IA, Dauleh H, Chandra P, Vetten A. A comparison between high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in the management of infants and young children with acute bronchiolitis in the PICU. *Pediatr Pulmonol.* févr 2020;55(2):455-61.
- [20] Lin J, Zhang Y, Xiong L, Liu S, Gong C, Dai J. High-flow nasal cannula therapy for children with bronchiolitis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* juin 2019;104(6):564-76.
- [21] Luo J, Duke T, Chisti MJ, Kepreotes E, Kalinowski V, Li J. Efficacy of High-Flow Nasal Cannula vs Standard Oxygen Therapy or Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Children with Respiratory Distress: A Meta-Analysis. *J Pediatr.* déc 2019;215:199-208.e8.
- [22] Teague WG. Noninvasive ventilation in the pediatric intensive care unit for children with acute respiratory failure. *Pediatr Pulmonol.* juin 2003;35(6):418-26.
- [23] Long E, Babl FE, Duke T. Is there a role for humidified heated high-flow nasal cannula therapy in paediatric emergency departments? *Emerg Med J EMJ.* juin 2016;33(6):386-9.
- [24] Milési C, Pierre AF, Deho A, Pouyau R, Liet JM, Guillot C, et al. A multicenter randomized controlled trial of a 3-L/kg/min versus 2-L/kg/min high-flow nasal cannula flow rate in young infants with severe viral bronchiolitis (TRAMONTANE 2). *Intensive Care Med.* nov 2018;44(11):1870-8.

Quelles différences entre les vagues PréDelta, Delta et Omicron chez l'enfant

What are the differences between the Pre Delta, Delta and Omicron waves in children

Tilouche. S^(1,2), Khenissi. S^(1,2), Soyah . N^(1,2), Abdelbari. M^(1,2),
Ghorbel.S^(1,2), Tej. A^(1,2), Kebaili. R^(1,2), Benbelgacem H, Hannachi . N^(1,3),
Bouguila. J^(1,2), Boughamoura. L^(1,2)

⁽¹⁾ Université de Sousse, Faculté de Medecine Sousse, 4000, Sousse. Tunisie:

⁽²⁾ Hôpital Farhat Hached, Service de Pédiatrie , 4002, Sousse, Tunisia

⁽³⁾ Hôpital Farhat Hached, Service de Microbiologie , 4002, Sousse, Tunisia

RESUME :

Introduction : Depuis Mars 2020, le pays avait connu 5 vagues épidémiques les variantes Delta et Omicron étaient considérés dominants respectivement pendant la quatrième et la cinquième vague

Les objectifs : Comparer les caractéristiques cliniques et évolutives chez les enfants infectés par Coronavirus-2 du Syndrome Respiratoire aigu Sévère avant , pendant l'émergence de Delta et quand l'Omicron prédominait .

Matériels et méthodes : Notre étude est rétrospective descriptive et analytique, menée au service de pédiatrie Farhat Hached Sousse du 2 Mars 2020 au 28 février 2022. Nous avons colligé tous les patients atteints par une infection récente au SARS-CoV-2 confirmée soit par une RT-PCR, soit par un TDR-Ag ou soit par une sérologie positive à Ig M.

Résultats : Nous avons inclus 125 patients, 26 au cours de la période pré-Delta, 62 au cours de la période Delta et 37 au cours de la période Omicron. L'âge médian était de 6 mois [2-44]. Pendant la période pré-Delta, les malades présentaient plus de comorbidités soit 50% des enfants. Les signes otorhino laryngés (ORL) et les signes neurologiques étaient plus fréquents pendant la période Omicron que pendant la période Delta ($p=0,004$, $p=0,015$ respectivement). La forme clinique la plus dominante pendant la période pré-Delta était la forme critique (38,5%) et pendant la période Delta et Omicron, les enfants avaient une forme bénigne dans 75% et 59,4% des cas respectivement. La durée médiane d'hospitalisation, le nombre des patients transférés à l'USIP et le nombre des malades sévères ou critiques étaient plus élevées dans la période pré-Delta que dans les deux autres périodes.

Conclusion : A notre connaissance, notre étude est la première étude comparant les vagues de COVID-19 chez l'enfant en Tunisie. Nos résultats corroborent les données scientifiques de la littérature que la période pré-Delta était la période la plus critique durant la pandémie.

Mots clés : Coronavirus Disease 2019 - Enfant-. Coronavirus-2 du Syndrome Respiratoire aigu Sévère - Vague-Delta-Omicron

ABSTRACT :

Introduction : Since March 2020, the country had experienced 5 epidemic waves : the Delta and Omicron variants were considered dominant respectively during the fourth and fifth waves

Objectives: To compare the clinical and evolutionary characteristics in children infected with Coronavirus-2 of Severe Acute Respiratory Syndrome before , during the emergence of Delta and when Omicron predominated

Auteur Correspondant :

Samia Tilouche : Service de Pédiatrie, Hôpital Farhat Hached Sousse

Email: samiatilouche@yahoo.fr

N° Téléphone : 00216 25 33 48 58

Methodology : Our study is retrospective descriptive and analytical, conducted at the Farhat Hached Sousse pediatric department from March 2, 2020 to February 28, 2022. We had collected all patients with recent SARS-CoV-2 infection confirmed by either RT-PCR, TDR-Ag or M Ig positive serology.

Results : We included 125 patients, 26 in the pre-Delta period, 62 in the Delta period and 37 in the Omicron period. The median age was 6 months [2-44]. During the pre-Delta period, patients had more comorbidities, : 50% of children. Otolaryngological and neurological signs were more common during the Omicron period than during the Delta period ($p=0.004$, $p=0.015$ respectively). The most dominant clinical form during the pre-Delta period was the critical form (38.5%) and during the Delta and Omicron period, children had a mild form in 75% and 59.4% of cases respectively. The median length of hospitalization, the number of patients transferred to the PICU, and the number of severe or critical patients were higher in the pre-Delta period than in the other two periods.

Conclusion : To our knowledge, our study is the first study comparing the waves of COVID-19 in children in Tunisia. Our results corroborate the scientific data in the literature that the pre-Delta period was the most critical period during the pandemic.

Key words : Coronavirus Disease 2019 - Child-. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 - Wave-Delta-Omicron

Liste Des Abreviations :

ACE2 : Récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II

ARN : acide ribonucléique

COVID-19 : Coronavirus Disease 2019

MIS-C : Multisystem Inflammatory Syndrome in Children

NFS : Numération formule sanguine complète

OMS : Organisation mondiale de la santé

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PCT : Procalcitonine

PEEP : Pression expiratoire positive.

PRO-BNP : Peptide natriurétique de type pro-B

RT-PCR : Amplification en chaîne par polymérase en temps réel

SARS-CoV-2: Coronavirus-2 du Syndrome Respiratoire aigu Sévère

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigue

RR : Risque relatif

TDR-Ag : Test de diagnostic antigénique rapide pour l'infection par le SARS-CoV-2

TDM : Tomodensitométrie

VM : Ventilation mécanique invasive

VS-AI-PEEP : Ventilation spontanée avec aide inspiratoire et pression expiratoire positive

USIP : Unité de soins intensifs pédiatrique

INTRODUCTION :

Depuis l'émergence de la « Coronavirus Disease 2019 » ou (COVID-19) en Chine puis sa propagation dans le monde entier, cette nouvelle pandémie est devenue la préoccupation majeure des professionnels de santé du fait de sa contagiosité et surtout de sa morbidité et de mortalité sans précédents (1). Au début de la pandémie (2020), l'incidence de la COVID 19 en pédiatrie était sous-estimée en raison de la nature paucisymptomatique de l'infection chez de nombreux enfants et de la rareté des tests diagnostiques pratiqués à cette population. Il est maintenant admis que les enfants sont infectés et transmettent la maladie de la même manière que les adultes.

Des mutations du génome viral peuvent modifier le potentiel pathogène du virus. Le Coronavirus-2 du Syndrome Respiratoire aigu Sévère (SARS-CoV-2), comme les autres virus à acide ribonucléique (ARN), est susceptible d'évoluer génétiquement, entraînant l'émergence de multiples variants qui peuvent avoir des caractéristiques différentes par rapport aux premières souches (2). Depuis l'introduction du SARS-CoV-2 en Tunisie en mars 2020, le pays a connu cinq vagues épidémiques, les variants Delta et Omicron étaient considérés dominants respectivement pendant la quatrième et la cinquième vague.

En Tunisie, les données concernant l'infection à la COVID -19 chez l'enfant demeurent incomplètes et limitées. L'identification des facteurs de gravité pourrait avoir un réel impact pratique dans l'identification des enfants à risque. La comparaison des caractéristiques cliniques et évolutives entre les vagues et les variants pourrait aider les praticiens à planifier la gestion des nouvelles vagues. Pour ces raisons, nous avons conduit notre étude afin d'essayer de répondre à une série de questions qui sont posées quotidiennement, non seulement par les professionnels de santé, mais aussi par la population en général.

L'objectif de notre étude est de comparer l'évolution et la gravité des enfants hospitalisés, infectés par le SARS-CoV-2 avant, pendant l'émergence de Delta et pendant la vague de prédominance Omicron.

METHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique menée dans le service de pédiatrie de Farhat Hached de Sousse en Tunisie durant une période de 2 ans, allant du 1er mars 2020 au 28 février 2022. Nous avons inclus tous les enfants hospitalisés avec une infection au SARS-CoV-2 confirmée.

Nous avons inclus les enfants :

- Agés entre 15 jours et 15 ans.
- Ayant une infection par le SARS-CoV-2 confirmée.
- Qui étaient hospitalisés pour prise en charge de la COVID-19 ou une autre pathologie avec une infection par le SARS-CoV-2 identifiée à l'admission ou

au cours de l'hospitalisation.

Une infection par le SARS-CoV-2 était confirmée :

1. Soit par amplification en chaîne par polymérase en temps réel (RT-PCR).
2. Soit par un test de diagnostic antigénique rapide pour l'infection par le SARS-CoV-2 (TDR-Ag).
3. Soit par une sérologie COVID-19 avec IgM positive

Les critères d'hospitalisation pour un malade suspect de COVID-19 étaient évolutives dans le temps. L'hospitalisation était indiquée pour les patients ayant une forme légère avec comorbidités, modéré, sévère ou critique selon la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) (3,4).

Nous avons analysé de façon rétrospective les dossiers colligés durant la période d'étude et nous avons recueilli les données épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives.

Dans notre étude, nous avons repartis les patients selon cinq vagues épidémiques selon les données statistiques déclarées par l'observatoire national des maladies nouvelles et émergentes (5) :

La période d'étude s'étend du 2 Mars 2020 au 28 février 2022 et elle inclut les cinq vagues épidémiques :

- La première vague : entre le 2 mars et le 30 avril 2020 ;
- La deuxième vague : entre le 11 août 2020 et le 31 décembre 2020 ;
- La troisième vague : entre le 1er janvier 2021 et le 31 mai 2021 ;
- La quatrième vague : entre le 1er juin 2021 et le 31 octobre 2021 ;
- La cinquième vague : entre le 15 décembre 2021 et 28 février 2022.

Notre étude était répartie en trois périodes selon le variant qui avait été estimé prédominant sur le plan mondial (6, 7) :

- Période pré-Delta (2 mars 2020 - 31 mai 2021 : 2ème et 3ème vagues) ;
- Période à prédominance Delta (1er juin - 31 octobre 2021 : 4ème vague) et
- Période à prédominance Omicron (15 décembre 2021 - 28 février 2022 : 5ème vague).

Les données étaient saisies et analysées sur le logiciel IBM SPSS dans sa 20ème version. Les statistiques descriptives étaient utilisées pour les données démographiques : les moyennes et les écart-types ou les médianes pour les variables quantitatives continues et l'effectif (n) et les pourcentages pour les variables qualitatives ou dichotomiques. Les associations entre les variables ont été testées par des tests d'hypothèse en particulier le test de Chi-deux (χ^2) pour la comparaison des variables qualitatives ou la comparaison des fréquences et le test de U Mann-whitney pour la comparaison des médianes. Le seuil de signification était fixé à 5%. (minimum et maximum).

RESULTATS :

Pendant les deux années d'étude, 125 enfants étaient hospitalisés. Durant cette période, 4522 enfants étaient admis dans le service de pédiatrie Farhat Hached Sousse, ainsi la prévalence hospitalière était de 2,8%.

Notre étude s'étalait sur les cinq premières vagues. Le premier cas hospitalisé dans notre service était le 19 septembre 2020.

La 4ème vague comportait le plus grand nombre d'enfants hospitalisés (n=62, 49,6%). Pendant cette vague, la souche la plus dominante dans le monde était la Delta (Figure 1).

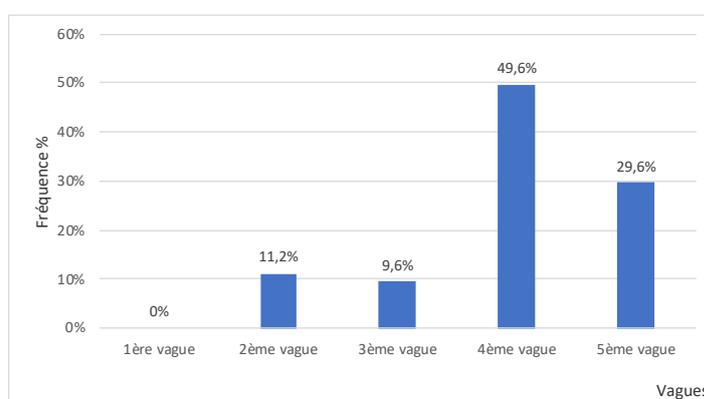


Figure 1 : Répartition des patients selon les vagues.

Pendant la période pré-Delta, 26 enfants étaient inclus dans notre série (20,8%) et 37 dans la période Omicron (29,6%).

Pendant la période Omicron le nombre d'hospitalisations hebdomadaires associées à la COVID-19 atteignait un pic de 8 (semaine se terminant le 6 février 2022), alors que le pic pendant la période Delta était à 12 (semaine se terminant le 11 juillet 2021) (Figure 2).



Parmi les 125 enfants de notre série, 36 patients présentaient des comorbidités antérieures (28,8%). Douze patients étaient obèses (9,6%), huit enfants avaient des pathologies respiratoires chroniques (6,4%) et six enfants avaient des troubles neurologiques (4,8%).

Pendant la période pré-Delta, la moitié des enfants avaient des comorbidités alors que pendant les périodes Delta et Omicron les enfants avaient des comorbidités que dans 22,6% et 24,3% des cas. La durée médiane de la symptomatologie avant l'admission était d'un jour [1-4] avec un intervalle allant de 1 jours à 15 jours.

À l'admission, les symptômes les plus fréquents de notre série étaient la fièvre (n=105 ; 84%) suivie par les signes d'infection respiratoire basse : la toux (n= 52 ; 41,6%) et la dyspnée (n=38 ; 30,4%).

Sur le plan clinique, les signes respiratoires sont les plus prédominants pendant les différentes vagues. Pendant la période où le variant Delta était prédominant, les signes digestifs étaient au premier plan avec les signes respiratoires (40,3%). Les signes ORL et les signes neurologiques étaient plus fréquents pendant la période Omicron (Tableau I).

Dans notre analyse, une hyperleucocytose était présente dans 44 cas (35,2%), une neutropénie était notée dans 24 cas, une leucopénie dans 21 cas et une lymphopénie dans 9 cas.

La Protéine C-réactive (CRP) était positive chez 71,2% des enfants de notre série. La CRP était significativement plus élevée dans la période pré-Delta que dans les autres périodes.

Dans notre étude, une forme bénigne était observée dans 60,8 % des cas (n=76), une forme modérée dans 17,6 % des cas (n=22), une forme sévère dans 8 % des cas (n=10) et 13,6 % des patients présentaient une forme critique (n=17). Durant la pandémie, la période pré-Delta était la période la plus grave et la durée d'hospitalisation était par conséquent la plus prolongée.

Pendant la période Delta et Omicron les enfants avaient surtout une forme bénigne dans 75% et 59,4% des cas respectivement, alors que pendant la période pré-Delta la forme critique (38,5%) était plus fréquente que la forme bénigne (26,9%) (Figure 3).

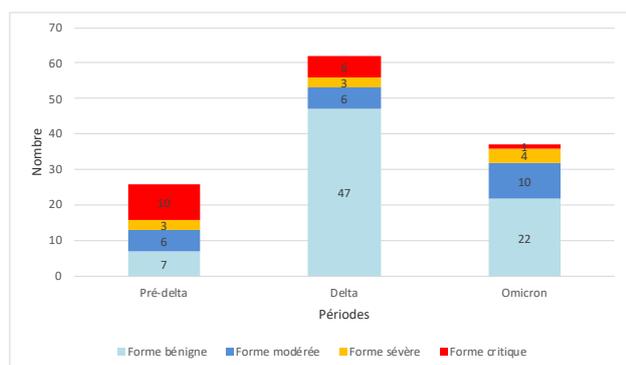


Figure 3 : Gravité de la maladie selon les périodes.

L'oxygénothérapie était nécessaire pour 30 patients (24%) du nombre total des enfants de notre série. Une assistance respiratoire était nécessaire chez 17 enfants (13,6%). L'oxygénothérapie avec des lunettes nasales à haut débit (LNHD) était le support ventilatoire maximal utilisé pour 10 patients (8%) et la Ventilation spontanée avec aide inspiratoire et pression expiratoire positive (VS-AI-PEEP) était instaurée pour un patient. La ventilation mécanique (VM) était indiquée pour 6 enfants (4,8%). Quatre enfants parmi ces 6 patients ventilés étaient hospitalisés pendant la vague où Delta prédominait.

La durée médiane de la VM était de 4 jours avec un intervalle allant de 1 à 27 jours.

Quatre enfants de notre série avaient présenté un Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), deux patients étaient hospitalisés avant la vague de prédominance du variant Delta et deux enfants étaient admis pendant la quatrième vague (prédominance du Delta).

Quatre enfants parmi les six patients décédés étaient hospitalisés pendant la 4^{ème} vague (Tableau I).

DISCUSSION :

L'épidémiologie de la pandémie du SARS-CoV-2 est en constante évolution, avec l'émergence régulière de nouveaux variants préoccupants, chaque variant étant associé à une transmission, à un tropisme tissulaire et à des caractéristiques de virulence particulières et uniques pour chaque variant (8-12).

Au début de la pandémie, la fermeture des écoles, le port du masque et la distanciation sociale avaient contribué à l'atténuation de l'infection au sein de la population pédiatrique (13). A partir de mi-juin 2021, nous avons noté une ascension du nombre d'hospitalisations associées à la COVID-19. Pendant la période Delta le pic d'hospitalisations hebdomadaires atteignait un 12 (semaine se terminant le 11 juillet 2021) alors pendant la période de la prédominance d'Omicron le pic est de 8 (semaine se terminant le 6 février 2022).

Des études épidémiologiques suggéraient que le variant Delta était plus transmissible que le variant Alpha, qui lui-même était plus transmissible que les souches virales antérieures (14,15). Li et al. (16) avaient démontré que les pseudovirus exprimant la protéine spike de Delta avaient une plus grande capacité à infecter les cellules épithéliales bronchiques humaines pauvres en ACE2 par rapport aux variants précédents. En outre, la protéine spike de Delta était dans la majorité des cas en état de clivage, ce qui favorisait la réplication dans les voies respiratoires humaines (17).

Plusieurs études avaient montré que le risque de transmission par Omicron était plus élevé que par Delta (18-20), mais ce variant est moins susceptible d'être associé à une forme sévère ou critique ce qui pourrait expliquer le nombre d'hospitalisation moins important par rapport à la période où Delta prédominait dans notre série. Des études

basées sur des séquences génomiques en Afrique du Sud, en Angleterre et en Écosse avaient montré une baisse des taux d'hospitalisations des patients atteints par le variant Omicron par rapport à ceux par Delta (21-23).

Pendant la période pré-Delta, la moitié des enfants avaient des comorbidités alors que pendant les périodes Delta et Omicron, les enfants avec des comorbidités ne représentaient que 22,6% et 24,3% des cas respectivement. L'existence d'une comorbidité augmentait le risque de gravité de la COVID-19 (24,25). En effet, la proportion des formes sévères et critiques pendant la période pré-Delta était plus élevée que dans les deux autres périodes.

Dans notre étude, les enfants présentaient plus de signes Oto-rhino-laryngologique (ORL) et de signes neurologiques pendant la vague Omicron que pendant la période Delta ($p=0,004$, $p=0,015$ respectivement). En effet, Peacock et al. (26) suggéraient que le variant Omicron présentait une répllication virale plus rapide par rapport au variant Delta dans les cellules épithéliales nasales humaines in vitro.

Dans l'étude publiée par Cloete et al. (27), les enfants infectés par le variant Omicron étaient hospitalisés essentiellement dans 20% des cas pour des convulsions et dans 15% des cas pour des infections respiratoires hautes et des broncho-pneumonies.

Les enfants présentaient plus d'infection des voies respiratoires supérieures, mais moins de pneumonie au cours de la vague Omicron (28). En effet, les chercheurs avaient constaté que le variant Omicron se répliquait dans le tissu bronchique humain environ 70 fois plus que le variant Delta après 24 heures. Cependant, le variant Omicron se répliquait dans le tissu alvéolaire 10 fois plus lentement que le variant ancestral du SARS-CoV-2 (29).

Dans notre série, nous n'avons pas retrouvé de différence significative dans la fréquence des signes digestifs entre les vagues et variants. Dans l'étude menée à Madrid (28), les auteurs constataient que les diarrhées étaient plus fréquentes pendant la vague Omicron comparativement aux vagues précédentes.

Dans notre analyse, la CRP était significativement plus élevée dans la période pré-Delta que dans les autres périodes. Une CRP élevée était un facteur de risque de gravité de COVID-19 (30), ce qui explique le taux élevé de formes graves pendant la période pré-Delta.

Nous avons adopté des changements dans les protocoles de prise en charge des enfants atteints de la COVID-19. Au début de la pandémie nous prescrivions l'azithromycine systématiquement pour tout enfant infecté par le SARS-CoV-2 mais ultérieurement il n'était indiqué que si nous suspections une co-infection bactérienne aux germes atypiques. Devant la proportion élevée de cas critiques pendant la période pré-Delta, les corticoïdes et les antibiotiques étaient plus fréquemment prescrits par rapports aux autres périodes avec des diffé-

rences significatives. Dans une étude portée sur les enfants âgés de moins de 5 ans atteints de COVID-19, mes auteurs n'avait retrouvé aucune différence dans la prescription de corticoïdes entre les deux périodes Delta et Omicron (31).

Dans nos résultats, l'atteinte liée au variant Omicron était moins grave que celle de la période pré-Delta, toutefois il n'existait pas de différence significative entre la période Delta et Omicron. Ces résultats ne pourraient être liés à une augmentation du nombre des patients vaccinés, puisque la couverture vaccinale chez les enfants est très faible dans notre pays. La plupart des études suggéraient que même si les hospitalisations et les infections avaient augmenté durant la période Omicron, les formes étaient moins sévères par rapport aux périodes précédentes.

Une étude réalisée par Wang et al. (31) suggérait que le variant Omicron était moins grave que le variant Delta chez les enfants infectés de moins de 5 ans, les probabilités de consultations aux urgences (18,83 % contre 26,67 % ; RR=0,71 ; IC 95% : 0,66-0,75), d'hospitalisations (1,04 % contre 3,14 % ; RR=0,33 ; IC 95% : 0,26-0,43), d'admissions en USIP (0,14% vs. 0,43% ; RR=0,32 ; IC 95% : 0,16-0,66) et de ventilation mécanique dans les 3 jours suivant l'infection (0,33 % contre 1,15 % ; RR=0,29 ; IC 95% : 0,18-0,46) étaient significativement plus faibles chez les enfants de la cohorte Omicron que ceux de la cohorte Delta. Une étude menée aux États-Unis avait signalé un taux d'hospitalisation plus élevé chez les enfants et les adolescents atteints du variant Omicron par rapport au variant Delta, avec une proportion plus faible des admissions en USIP (32).

Les résultats des études centrées sur le variant Omicron du SARS-CoV-2 étaient rassurants, cependant des études supplémentaires sont nécessaires pour étudier les effets secondaires à long terme du variant Omicron, la tendance à développer un long Covid, la rapidité de la propagation, le potentiel de mutation et l'impact du vaccin et des infections antérieures sur le tableau clinique.

Limites de notre étude : Cette étude a plusieurs limites, pendant les périodes de prédominance d'un variant, d'autres variants pourraient circuler de façon concomitante mais vu la non-disponibilité des résultats de séquençage dans notre pays, nous nous sommes basés sur les prédominances de variant à échelle mondiale. Deuxième limite, le statut vaccinal des enfants et des parents n'avait été vérifié pour tous les parents d'où nous n'avons pas évalué le retentissement de la vaccination sur l'évolution de la pandémie à COVID-19.

A notre connaissance, notre étude est la première étude comparant les vagues de COVID-19 chez l'enfant en Tunisie, elle nous a permis de comparer les signes cliniques, l'évolution et le pronostic des enfants hospitalisés, infectés par le SARS-CoV-2 avant et après l'émergence de Delta et d'Omicron et de déterminer les facteurs de risque de gravité de la COVID-19.

CONCLUSION :

Au terme de notre travail, et à la lumière de la revue de la littérature, les leçons apprises sont que les enfants étaient plus fréquemment hospitalisés pendant la 4^{ème} vague, pendant laquelle le variant Delta prédominait. Nous avons constaté que la période pré-Delta était la période la plus grave comparativement aux autres périodes. La 5^{ème} vague ou Omicron était prédominant n'était pas la plus inquiétante et elle était caractérisée par la fréquence de signes ORL et neurologiques.

Conflit d'intérêt : aucun

REFERENCES :

- [1] WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [cité 2 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- [2] Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 15 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570580/>
- [3] Clinical management of COVID-19 patients: living guideline, 23 November 2021.
- [4] Agarwal A, Rochweg B, Lamontagne F, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 4 sept 2020;370:m3379.
- [5] Tunisie: Les derniers chiffres, graphiques et cartes sur l'évolution du coronavirus. Reuters [Internet]. [cité 15 sept 2022]; Disponible sur: <https://graphics.reuters.com/world-coronavirus-tracker-and-maps/fr/countries-and-territories/tunisia/>
- [6] Marks KJ. Hospitalization of Infants and Children Aged 0-4 Years with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 2020-February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2022 [cité 29 mai 2022];71. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7111e2.htm>
- [7] Jassat W, Karim SSA, Mudara C, Welch R, Ozougwu L, Groome MJ, et al. Clinical severity of COVID-19 in patients admitted to hospital during the omicron wave in South Africa: a retrospective observational study. *Lancet Glob Health*. 1 juill 2022;10(7):e961-9.
- [8] Butt AA, Dargham SR, Loka S, Shaik RM, Chemaitelly H, Tang P, et al. Coronavirus Disease 2019 Disease Severity in Children Infected With the Omicron Variant. *Clin Infect Dis*. 11 avr 2022;ciac275.
- [9] Herlihy R. Rapid Increase in Circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant - Mesa County, Colorado, April-June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 [cité 15 sept 2022];70. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7032e2.htm>
- [10] Twohig KA, Nyberg T, Zaidi A, Thelwall S, Sinnathamby MA, Aliabadi S, et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. janv 2022;22(1):35.
- [11] Y L, J R. The reproductive number of the Delta variant of SARS-CoV-2 is far higher compared to the ancestral SARS-CoV-2 virus. *J Travel Med* [Internet]. 10 nov 2021 [cité 15 sept 2022];28(7). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34369565/>
- [12] Ong SWX, Chiew CJ, Ang LW, Mak TM, Cui L, Toh MPHS, et al. Clinical and Virological Features of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variants of Concern: A Retrospective Cohort Study Comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). *Clin Infect Dis*. 1 juill 2022;75(1):e1128-36.
- [13] Zhou L, Ayeh SK, Chidambaram V, Karakousis PC. Modes of transmission of SARS-CoV-2 and evidence for preventive behavioral interventions. *BMC Infect Dis*. 28 mai 2021;21:496.
- [14] Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*. 9 avr 2021;372(6538):eabg3055.
- [15] Allen H, Vusirikala A, Flannagan J, Twohig KA, Zaidi A, Chudasama D, et al. Household transmission of COVID-19 cases associated with SARS-CoV-2 delta variant (B.1.617.2): national case-control study. *Lancet Reg Health Eur*. janv 2022;12:100252.
- [16] Li H, Liu T, Wang L, Wang M, Wang S. SARS-CoV-2 Delta variant infects ACE2low primary human bronchial epithelial cells more efficiently than other variants. *J Med Virol*. 2022;94(3):821-2.
- [17] Mlcochova P, Kemp SA, Dhar MS, Papa G, Meng B, Ferreira IATM, et al. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion. *Nature*. nov 2021;599(7883):114-9.
- [18] Lyngse FP, Mortensen LH, Denwood MJ, Christiansen LE, Møller CH, Skov RL, et al. SARS-CoV-2 Omicron VOC Transmission in Danish Households [Internet]. medRxiv; 2021 [cité 12 sept 2022]. p. 2021.12.27.21268278. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.27.21268278v1>

- [19] Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM, Halloran ME, Dean NE. Household Secondary Attack Rates of SARS-CoV-2 by Variant and Vaccination Status: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 1 avr 2022;5(4):e229317.
- [20] Allen H, Tessier E, Turner C, Anderson C, Blomquist P, Simons D, et al. Comparative transmission of SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) variants and the impact of vaccination: national cohort study, England [Internet]. medRxiv; 2022 [cité 12 sept 2022]. p. 2022.02.15.22271001. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.15.22271001v1>
- [21] Sheikh A, Kerr S, Woolhouse M, McMenemy J, Robertson C. Severity of Omicron variant of concern and vaccine effectiveness against symptomatic disease: national cohort with nested test negative design study in Scotland. 22 déc 2021 [cité 21 août 2022]; Disponible sur: <https://www.research.ed.ac.uk/en/publications/severity-of-omicron-variant-of-concern-and-vaccine-effectiveness->
- [22] Wolter N, Jassat W, Walaza S, Welch R, Moultrie H, Groome M, et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. *Lancet Lond Engl*. 29 janv 2022;399(10323):437-46.
- [23] Report 50 - Hospitalisation risk for Omicron cases in England [Internet]. Imperial College London. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.imperial.ac.uk/medicine/departments/school-public-health/infectious-disease-epidemiology/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-50-severity-omicron>
- [24] Shi Q, Wang Z, Liu J, Wang X, Zhou Q, Li Q, et al. Risk factors for poor prognosis in children and adolescents with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 19 oct 2021;41:101155.
- [25] Tsankov BK, Allaire JM, Irvine MA, Lopez AA, Sauv e LJ, Vallance BA, et al. Severe COVID-19 Infection and Pediatric Comorbidities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Infect Dis*.  evr 2021;103:246-56.
- [26] Peacock TP, Brown JC, Zhou J, Thakur N, Sukhova K, Newman J, et al. The altered entry pathway and antigenic distance of the SARS-CoV-2 Omicron variant map to separate domains of spike protein [Internet]. bioRxiv; 2022 [cité 13 sept 2022]. p. 2021.12.31.474653. Disponible sur: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.31.474653v2>
- [27] Cloete J, Kruger A, Masha M, Plessis N, Mawela D, Tshukudu M, et al. Rapid rise in paediatric COVID-19 hospitalisations during the early stages of the Omicron wave, Tshwane District, South Africa. 2021.
- [28] Tagarro A, Coya ON, P erez-Villena A, Iglesias B, Navas A, Aguilera-Alonso D, et al. Features of COVID-19 in Children During the Omicron Wave Compared With Previous Waves in Madrid, Spain. *Pediatr Infect Dis J*. mai 2022;41(5):e249-51.
- [29] Hui KPY, Ho JCW, Cheung MC, Ng KC, Ching RHH, Lai KL, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant replication in human bronchus and lung ex vivo. *Nature*. mars 2022;603(7902):715-20
- [30] Graff K, Smith C, Silveira L, Jung S, Curran-Hays S, Jarjour J, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 1 avr 2021;40(4):e137-45.
- [31] Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Davis PB, Volkow ND, Xu R. COVID infection severity in children under 5 years old before and after Omicron emergence in the US. medRxiv. 13 janv 2022;2022.01.12.22269179.
- [32] Marks KJ, Whitaker M, Anglin O, Milucky J, Patel K, Pham H, et al. Hospitalizations of Children and Adolescents with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, July 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 18  evr 2022;71(7):271-8.

Facteurs associés à l'asthme du nourrisson : rôle du microbiote

Asthma in infants associated factors: microbiota involvement

Mezghani.F ⁽¹⁾, Haddad.S ⁽¹⁾, Ben Ahmed. S ⁽¹⁾, Jbebli. E ⁽¹⁾,
Fedhila. F ⁽¹⁾, Amdoun. R ⁽¹⁾, Rhayem. S ⁽¹⁾, Khemiri. M ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Pediatric Department A. Bechir Hamza Children's Hospital of Tunis.
Faculty of medicine of Tunis. University Tunis El Manar

ABSTRACT :

Introduction : Asthma in infants has drastically increased over the past five decades.

Aim : The purposes of our study were to identify the factors associated with asthma occurrence in infants and especially the involvement of dysbiosis.

Methods : A case control study carried out in the pediatric Department A of the Children's Hospital of Tunis over two years comparing the factors associated with the occurrence of asthma in infants between two groups of asthmatic and non-asthmatic infants.

Results : Ninety three cases of asthma in infants and 93 matched controls have been compared. The sex ratio was 2.2 and atopy was reported in 51.6% of cases in asthmatic group. In univariate analysis, the occurrence of asthma was significantly associated with many factors. The endogenous factors included family atopy (OR=2.24, CI95% [1.23-4.09]) and male gender (OR=2.8, CI95% [1,93-5,1]). Involved exogenous factors were maternal exposure to tobacco (OR=2.62, CI95% [1.43-2.81]), neonatal respiratory distress (OR=2.52, CI95%[1.02-6.2]), poor conditions (OR=2.42, CI95% [1.32-4,4]), surrounding humidity (OR=1.94, CI95% [1.06-3.53]) and promiscuity (OR=3.51, CI95% [1.84-6.69]). The microbiota dysregulation included maternal exposure to antibiotics (OR= 3.76, CI95% [1.13-12.72]), neonatal exposure to antibiotics (OR=7.04, CI95% [2.55-7.9]), early introduction of cow's milk (OR=1.9, CI95% [1.05-3.5]) and early bronchiolitis (OR=6.12, CI95% [3.12-11.98]). The protecting factors were the maternal vitamin D supplementation (OR=0.3, CI95% [0.12-0.74]) and the extended duration of breastfeeding (OR=0.53,CI95% [0.28-0.98]).

Conclusion : Apart from endogenous factors associated with the onset of asthma in infants, the dysbiosis and the exposure to environmental pollutants are undoubtedly involved in the occurrence of bronchial hyperreactivity.

Keywords : Asthma , infant , microbiota , atopy , pediatrics , dysbiosis

RESUME :

Introduction : L'incidence de l'asthme du nourrisson a augmenté de façon drastique durant les cinq dernières décennies.

Objectif : Les objectifs de notre travail étaient d'identifier les facteurs associés à la survenue de l'asthme du nourrisson et particulièrement le rôle de la dysbiose.

Méthodes : Étude étiologique de type cas témoin menée au service de Médecine Infantile A de l'Hôpital d'Enfants de Tunis sur deux ans comparant les facteurs associés à la survenue de l'asthme entre deux groupes de nourrissons asthmatiques et non asthmatiques.

Corresponding Author

Mezghani Fatma Service de Pédiatrie, Hôpital Farhat Hached Sousse

Email: mezghanifatama@gmail.com

N° Téléphone : 00 216 22 32 12 29

Résultats : Nous avons comparé 93 cas d'asthme du nourrisson et 93 témoins. Dans le groupe asthmatique, le sex ratio était de 2,2 et l'atopie familiale était rapportée dans 52% des cas. En analyse univariée, la survenue de l'asthme du nourrisson était significativement associée à plusieurs facteurs endogènes : l'atopie familiale (OR=2,24, IC95%[1,23-4,09]) et le sexe masculin (OR=2,8, IC95%[1,93-5,1]) et exogènes: l'exposition maternelle au tabac (OR=2,62, IC95%[1,43-2,81]), la détresse respiratoire néonatale (OR=2,52, IC95%[1,02-6,2]), les mauvaises conditions socio-économiques (OR=2,42, IC95%[1,32-4,4]), l'humidité (OR=1,94, IC95%[1,06-3,53]) et la promiscuité (OR=3,51, IC95%[1,84-6,69]). Les facteurs de dérèglement du microbiote étaient l'antibiothérapie maternelle (OR=3,76, IC95%[1,13-12,72]), l'antibiothérapie néonatale (OR=7,04, IC95%[2,55-7,9]), l'introduction précoce du lait de vache (OR=1,9, IC95%[1,05-3,5]) et la bronchiolite précoce (OR=6,12, IC95%[3,12-11,98]). Les facteurs protecteurs étaient la vitaminothérapie D maternelle (OR=0,3, IC95%[0,12-0,74]) et la durée prolongée de l'allaitement maternel (OR=0,53, IC95%[0,28-0,98]).

Conclusion : Conjointement aux facteurs endogènes, le dérèglement du microbiote et l'exposition aux toxiques de l'environnement jouent un rôle important dans la pérennisation de l'hyperréactivité bronchique chez le nourrisson.

Mots-clés : Asthme, nourrisson, microbiote, atopie, pédiatrie, dysbiose

Liste des abréviations:

GM : groupe malade

GT : groupe témoin

DRNN : Détresse respiratoire néonatale

Ig E : Immunoglobulines de type E

INBP : Infection néonatale bactérienne précoce

OR : Odds ratio

TH1 : Lymphocytes T helper 1

TH2 : Lymphocytes T helper 2

VRS : Virus respiratoire syncytial

INTRODUCTION :

L'incidence de l'asthme du nourrisson a augmenté de façon drastique durant les cinq dernières décennies. Plusieurs hypothèses ont été avancées afin d'expliquer cette hausse inquiétante (1). Le rôle de l'hérédité est bien établi par les études antérieures, mais l'expressivité de la maladie semble liée aux facteurs exogènes multiples et complexes (2).

Toute intervention visant à réduire l'impact de ces facteurs est importante d'autant plus que la prise en charge de l'asthme est axée essentiellement sur le traitement des symptômes et que les avancées scientifiques portant sur les mesures préventives primaires sont limitées.

Une meilleure compréhension des facteurs associés à la genèse et à la pérennisation de l'asthme

chez le nourrisson tunisien, en particulier ceux qui concernent la dysbiose, aiderait à réduire la morbidité et à préserver la fonction respiratoire. Nous nous sommes proposés dans ce travail, mené sur une série pédiatrique tunisienne, de rechercher les facteurs associés à la survenue de l'asthme du nourrisson et d'identifier le rôle du dérèglement du microbiote.

METHODES :

Nous avons mené une étude étiologique de type cas témoin dans le service de Médecine Infantile A de l'Hôpital d'Enfants de Tunis sur deux ans colligeant tous les cas d'asthme du nourrisson pour le groupe malade (GM). Les enfants ayant une présentation clinique évoquant un faux asthme (atypie clinique: hypotrophie, signes extra pulmonaires en dehors de la dermatite atopique, cardiopathie congénitale, atteinte neuromusculaire ou atypie radiologique) ont été exclus de notre étude. Dans le groupe témoin (GT), les enfants ont été tirés au sort parmi les patients hospitalisés dans le service durant la même période. Ils n'ont pas présenté de crise de dyspnée sifflante jusqu'à l'âge de deux ans. Ils ont été appariés en âge avec les cas. Une fiche pré-informatisée a été préparée afin de recueillir les renseignements anamnestiques et cliniques des dossiers. Elle comportait les paramètres épidémiologiques, le déroulement de la grossesse, les antécédents personnels de l'enfant et la sévérité des crises présentées. Les données ont été saisies et interprétées par le logiciel d'analyse statistique SPSS version 20.0. Entre les deux groupes GM et GT, nous avons comparé les facteurs associés à la survenue de l'asthme du nourrisson et particulièrement le rôle du dérèglement du microbiote à travers une étude uni et multivariée concernant les différentes variables étudiées. Pour tous les tests le degré de signification a été fixé à 0,05.

RESULTATS :

Nous avons colligé 93 cas d'asthme du nourrisson et 93 témoins sains appariés en âge. Le sex ratio était 2,2 dans le GM et 0,79 dans le GT. Dans le GM, la notion d'atopie familiale était retrouvée dans 48,4% des cas (n=45). Neuf parents et 13 frères ou sœurs étaient asthmatiques. Trois mères avaient une conjonctivite allergique et deux frères avaient une dermatite atopique. Dans sept cas, au moins deux membres de la famille présentaient des manifestations atopiques. Dans le GT, la notion d'atopie familiale était retrouvée dans 32,2% des cas (n=29). Au moins deux membres de la famille présentaient des manifestations atopiques dans quatre cas. Le cas index était fils unique ou le premier de sa fratrie dans 25,8% des cas dans le GM et dans 40,8% des cas dans le GT.

La grossesse était menée en milieu rural dans 33% des cas dans le GM et dans 20,4% des cas

dans le GT. Une supplémentation maternelle en Vitamine D et un régime alimentaire méditerranéen étaient rapportées respectivement dans 13,3% et 58,3% des cas dans le GM et dans 33,3% et 70,8% des cas dans le GT. Une exposition maternelle au tabac durant la grossesse était notée dans 69,2% des cas dans le GM et dans 45,6% dans le GT.

L'accouchement était effectué par césarienne dans 43 % des cas dans le GM et dans 33,3% des cas dans le GT. La prématurité et l'hypotrophie étaient rapportées dans respectivement 11,8 % et 19,1% des cas dans le GM et dans 6,4% et 9,7 % des cas dans le GT. Une détresse respiratoire néonatale était survenue dans 18,9% des cas dans le GM et dans 8,9% des cas dans le GT. La ventilation mécanique était nécessaire dans trois cas dans le GM et en aucun cas dans le GT.

Nos malades ont été précocement exposés aux antibiotiques dans 29% des cas dans le GM et dans 5,5% des cas dans le GT. Les conditions socio-économiques étaient défavorables, le foyer était mal aéré et le cas index vivait dans la même pièce avec plus de deux personnes dans respectivement 68,5%, 58,8% et 50,6% des cas dans le GM et dans 47,3%, 42,4% et 22,6% des cas dans le GT. La présence d'animaux domestiques avant la survenue de l'asthme était rapportée dans 26,5% des cas dans le GM et dans 26,8% des cas dans le GT.

Dans le GM, trois nourrissons avaient des antécédents personnels d'allergie aux protéines de lait de vache et un autre avait une dermatite atopique, une bronchiolite est survenue avant l'âge de six mois dans 57,8%, elle était sévère dans 19,2% des cas (n'=10, N'=52). Dans le GT, aucun enfant n'avait d'atopie personnelle et une bronchiolite précoce était rapportée dans 18,3% des cas.

Dans le GM, le lait artificiel était introduit dès la naissance dans 52,3% et la prise de vitamine D était régulière dans 76,1% des cas. Dans le GT, le lait de vache était introduit d'emblée dans 36,3% des cas et la prise de vitamine D était régulière dans 84,1% des cas. Dans le GM, la durée moyenne de l'allaitement maternel était de 8 mois (+/- 7,8 mois). La durée médiane était de 6 mois [0, 25 mois]. Dans le GT, la durée moyenne de l'allaitement maternel était de 9 mois (+/- 9,9 mois). La durée médiane était de 9 mois [0, 36 mois].

En analyse univariée (tableau 1), la survenue de l'asthme du nourrisson était significativement associée aux facteurs endogènes notamment l'atopie familiale (OR=2,24, IC 95% [1,23-4,09]) et le sexe masculin (OR=2,8, IC 95% [1,93-5,1]) et aux facteurs exogènes comme l'exposition maternelle au tabac pendant la grossesse (OR=2,62, IC 95% [1,43-2,81]), le diabète gestationnel (OR=3,11, IC 95% [1,57-6,19]), la détresse

respiratoire néonatale (OR= 2,52, IC 95% [1,02-6,2]), les mauvaises conditions socio-économiques (OR=2,42, IC 95% [1,32-4,4]), l'humidité (OR=1,94, IC 95% [1,06-3,53]), la promiscuité (OR=3,51, IC 95% [1,84-6,69]) et le dérèglement du microbiote.

Tableau 1: Etude des facteurs associés à l'asthme du nourrisson

Variable	Groupe Malade	Groupe Témoin	P
Sexe	41/93	64/93	0,001
Atopie Familiale ou personnelle	48/93	29/90	0,008
Rang dans la fratrie	Fils unique : 24 2,24±1,17	Fils unique : 38 1,8±0,8	0,003
Milieu de vie rural	30/91	19/93	0,054
Exposition à la fumée du tabac	63/91	42/92	0,001
Vitaminothérapie D chez la mère	8/60	28/84	0,006
Régime maternel méditerranéen	35/60	63/89	0,116
Antibiothérapie durant la grossesse	10/54	4/82	0,02
Diabète gestationnel	35/89	16/93	0,001
Prématurité	11/93	6/93	0,2
Hypotrophie	17/89	9/93	0,07
Accouchement par césarienne	40/93	31/93	0,174
INBP	25/86	5/91	0,001
DRNN	17/90	8/90	0,039
Introduction précoce : lait de vache	46/88	33/91	0,03
Promiscuité	43/85	21/93	0,001
Conditions socio-économiques	29/92	49/93	0,004
Présence d'animaux domestiques	22/83	22/82	0,96
Bronchiolite avant l'âge de 6 mois	52/90	17/93	0,001
Durée de l'allaitement maternel	8±7,8	9±9,9	0,005
Obésité	9/93	3/91	0,08

INBP : infection néonatale bactérienne précoce
DRNN : détresse respiratoire néonatale

Les facteurs induisant un dérèglement du microbiote significativement associés à la survenue d'un asthme du nourrisson étaient comme suit : l'exposition maternelle aux antibiotiques durant la grossesse (OR= 3,76, IC 95% [1,13-12,72]), l'exposition néonatale aux antibiotiques (OR=7,04, IC 95% [2,55-7,9]), l'introduction du lait de vache immédiatement après la naissance (OR=1,9, IC 95% [1,05-3,5]) et la survenue d'une bronchiolite avant l'âge de six mois (OR=6,12, IC 95% [3,12-11,98]).

Les facteurs protecteurs étaient la supplémentation maternelle en vitamine D durant la grossesse (OR=0,3, IC 95% [0,12-0,74]), la diminution de la taille de la fratrie (OR=0,5, IC 95% [0,26-0,99]), et la durée prolongée de l'allaitement maternel plus que six mois (OR=0,53, IC 95% [0,28-0,98]).

L'analyse multivariée a retenu l'exposition maternelle au tabac pendant la grossesse (OR=3,22, IC 95% [1,97-10,74]) et la survenue d'une bronchiolite avant l'âge de six mois (OR=6,43, IC 95% [2,14-

19,31]) comme variables indépendantes associées à la survenue de l'asthme du nourrisson.

DISCUSSION :

L'asthme est l'une des pathologies chroniques les plus fréquentes durant l'enfance. Sa prévalence chez le nourrisson varie de 10 à 20% selon les études (1-3). La maladie devient de plus en plus une cause importante de morbidité pédiatrique et de dépense de soins surtout dans les pays en voie de développement (1). Les traitements disponibles ont un effet essentiellement suspensif sur les symptômes. Le seul traitement étiopathogénique est l'immunothérapie spécifique qui reste d'indication limitée et l'observance thérapeutique au long cours est médiocre (2).

Alors que la majorité des publications tunisiennes antérieures se sont axées soit sur l'asthme aigu grave soit sur l'aspect thérapeutique de la maladie (4), très peu d'études se sont intéressées aux facteurs associés à l'asthme du nourrisson en Tunisie (5). La théorie des deux coups stipule que la survenue de l'asthme nécessite deux coups : le premier étant la prédisposition génétique et le deuxième étant un facteur exogène (1). Notre étude a rappelé le rôle des facteurs endogènes et a mis l'accent sur le rôle du dérèglement du microbiote dans la pathogénie de la maladie. Il s'agit à notre connaissance de la première étude tunisienne à ce sujet.

Nos résultats corroborent la littérature par la prépondérance masculine suggérant l'implication des hormones (6) et par le rôle incontestable de l'atopie (7). Si un parent est atopique, le risque de récurrence dans la descendance est de 25%, si les deux parents sont atopiques, ce risque atteint 50%.

Tandis que ces facteurs endogènes sont immuables, la régulation épigénétique peut être modifiée par les expositions environnementales surtout durant la phase de sensibilisation de la petite enfance (3) ou encore l'hypothèse des « mille jours » qui considère que l'environnement de l'enfant de sa conception jusqu'à l'âge de 2 ans impacte grandement le risque de survenue d'une maladie chronique (8). Un régime maternel méditerranéen, riche en fibres alimentaires et en oméga 3, est associé à une modification bénéfique du microbiome et à une réduction du risque d'allergie. La transmission à la génération suivante se fait par des mécanismes de modification épigénétique des gènes des lymphocytes T régulateurs (9). La consommation excessive de friture et l'absence de consommation régulière des légumes étaient répandus dans les deux groupes dans notre travail. La vitamine D, quant à elle, agit sur l'immunité innée et adaptative avec une polarisation Th1 des réponses immunes à travers ses propriétés anti-inflammatoires et immunomodulantes. Par ailleurs, cette vitamine a un rôle dans le freinage du remodelage

bronchique (9).

La théorie de dysbiose stipule que la perte de la biodiversité du microbiote, entraîne une rupture de l'équilibre entre microbiote et hôte et des perturbations au niveau du système immunitaire aboutissant à la rupture de la tolérance et à l'apparition des maladies atopiques (10). Les études anciennes considéraient le système respiratoire du nouveau-né comme un milieu stérile, mais les méga études récentes ont réfuté cette hypothèse en démontrant la présence de microbiome respiratoire tolérogène chez tous les nouveaux nés (1-3). Tout événement périnatal notamment le mode d'accouchement par césarienne, la prématurité, le faible poids de naissance, la détresse respiratoire néonatale (10,11) et le diabète gestationnel selon des études très récentes (12,13) entraînerait un remodelage du microbiome et une polarisation Th2 des réponses immunes.

De façon comparable à la création d'une dysbiose expérimentale par administration d'antibiotiques chez des souriceaux nouveau-nés (14) et conformément à nos résultats, l'exposition précoce et in utero aux antibiotiques augmenterait le risque de survenue ultérieure de l'asthme à travers une réduction de la diversité du microbiote notamment respiratoire. Le risque de sifflamment récurrent chez nos malades était corrélé au nombre de frères et sœurs contrairement à ce que le voudrait « la théorie hygiéniste » (10) puisque l'effet du contagion viral intrafamilial sur un poumon hyperréactif durant la petite enfance serait plus délétère que le bénéfice d'un microbiome diversifié. La théorie hygiéniste a d'ailleurs été critiquée par les nouvelles études (15).

A l'issue de notre étude et contrairement aux données de la littérature (11), nous n'avons identifié de rôle protecteur pour le milieu rural. En effet, les environnements fermiers ne sont pas tous protecteurs comme en témoigne la prépondérance des maladies allergiques chez la communauté Hutterite utilisant le style industriel moderne par rapport à la communauté Amish pratiquant un style agricole artisanal (10,16). En notre contexte, le tabagisme passif ainsi que la pollution atmosphérique sont notés même en zone rurale.

Le rôle néfaste de la fumée du tabac est attesté par notre étude et par toutes les études pédiatriques (tableau 2).

Tableau 2 : Impact du tabagisme maternel sur la survenue de l'asthme du nourrisson

Etude	Pays	Nombre de cas	OR
Takuya et al (17)	Japon	90210 naissances	OR =1,7
Simons et al (18)	Toronto	5619 naissances	OR=1,34
Notre étude	Tunisie	186 naissances	OR=3,22

L'exposition in utéro et post natale à la nicotine modifie la méthylation de l'ADN et induit des altérations géniques avec un effet pro-inflammatoire, une susceptibilité aux infections et une polarisation Th2 des réponses immunes (17).

Le rôle protecteur de l'allaitement maternel de l'asthme du nourrisson est incontestable (Tableau 3).

Tableau 3 : Rôle protecteur du lait maternel de l'asthme du nourrisson selon les études

Etude	Pays	Groupes comparés	Résultat
Larsson et al. (19)	Suède	Nourrissons non allaités VS nourrissons allaités au sein pendant au moins six mois	OR: 0,37; IC 95 % [0,183-0,78]
Maas et al. (20)	USA	Nourrissons non allaités VS nourrissons allaités au sein pendant au moins 25 semaines	OR: 0,247; IC 95 % [0,093-0,655]
Midodzi et al. (21)	Canada	Nourrissons non allaités VS nourrissons allaités au sein pendant au moins trois mois	OR: 0,82; IC 95 % [0,69-0,97]
Notre étude	Tunisie	Nourrissons non allaités VS nourrissons allaités au sein pendant au moins six mois	OR=0,53 ; IC 95% [0,28-0,98]

Contrairement au lait de vache qui favoriserait la sensibilisation orale, le lait maternel est riche en immunoglobulines notamment les IgA, en enzymes microbiennes, en cytokines, chémokines et en acides gras polyinsaturés. Son action est directe via un effet immun tolérogène et indirect à travers la prévention des infections respiratoires basses. La durée recommandée de l'allaitement maternel varie selon les sociétés savantes, l'organisation mondiale de la santé recommande une durée minimale de 6 mois (10,11). En contre partie, tel que nous avons constaté, plus l'introduction du lait de vache est précoce dans la vie, plus le risque de survenue d'un wheezing récurrent est important.

A l'instar de nos résultats, plusieurs études ont mis l'accent sur l'impact négatif de la survenue d'une bronchiolite avant l'âge de six mois dans l'histoire naturelle de l'asthme (Tableau 4), les virus les plus incriminés étant le virus respiratoire syncytial (VRS) et le rhinovirus (3).

Tableau 4 : Association bronchiolite précoce et asthme du nourrisson

Etude	Pays	Effectif	Constatation
Guizuo (22)	Méta analyse de la littérature mondiale	292844 participants	OR:2.46; IC 95% [2.14- 2.82]
Brandao (23)	Brésil	672 malades	OR: 2.66 ; IC 95% [1.10- 6.40]
Calvo (24)	Espagne	302 malades	OR: 2.18; IC 95% [1.05- 4.5]
Notre étude	Tunisie	93 malades	OR :6.12 ; IC 95% [3,12-11,98]

*OR : Odds Ratio

A ce jour, il n'est pas clair si la bronchiolite induit des lésions pulmonaires responsables du wheezing récurrent ou si l'asthme du nourrisson et la bronchiolite ont le même support génétique (11). Les études suggèrent que le VRS induirait d'authentiques lé-

sions et que le rhinovirus démasquerait ces deux phénomènes génétiquement interliés (22).

Tel que nous avons constaté, les enfants issus de milieux défavorisés sont plus à risque de wheezing récurrent (9). En effet, ces enfants vivent en familles nombreuses, dans des maisons peu aérées, des quartiers peu entretenus et à proximité des voies principales et sont donc plus exposés aux risques de contagion, de sensibilisation, de pollution atmosphérique et d'intoxication nicotinique (25).

Le rôle de l'exposition aux pneumallergènes à l'intérieur des habitations (acariens de la poussière domestique, squames des animaux domestiques et moisissures) dans l'apparition des symptômes chez l'asthmatique a été démontré depuis longtemps. La présence des moisissures est favorisée par l'humidité dans les foyers mal aérés. L'exposition à ce type d'allergènes est associée à un risque augmenté d'exacerbations d'asthme, même chez la personne asthmatique non sensibilisée aux moisissures (9).

CONCLUSION :

Le bien être du poumon humain est corrélé au bien être du poumon foetal. Nous recommandons l'éviction nicotinique et la supplémentation en vitamine D dès la période conceptionnelle, la rationalisation de la prescription des antibiotiques, la prolongation de l'allaitement maternel et la généralisation des mesures de prévention de la survenue de la bronchiolite particulièrement durant les premiers six mois de vie. Des zones d'ombre restent à clarifier et de nouvelles stratégies thérapeutiques à travers le transfert de bactéries bénéfiques peuvent être envisagées.

REFERENCES :

- [1] Jatzlauk G, Bartel S, Heine H, Schloter M, Krauss-Etschmann S. Influences of environmental bacteria and their metabolites on allergies, asthma, and host microbiota. *Allergy*. 2017 Jun 28;72(12):1859-67.
- [2] Durack J, Kimes NE, Lin DL, Rauch M, McKean M, McCauley K, et al. Delayed gut microbiota development in high-risk for asthma infants is temporarily modifiable by Lactobacillus supplementation. *Nat Commun*. 2018 Feb 16;9(1):707.
- [3] Frati F, Salvatori C, Incorvaia C, Bellucci A, Di Cara G, Marcucci F, et al. The Role of the Microbiome in Asthma: The Gut-Lung Axis. *Int J Mol Sci*. 2018 Dec 30;20(1):123.
- [4] Bouali Meziene. Efficacité et tolérance de la corticothérapie inhalée chez le nourrisson et le jeune enfant étude retrospective à propos de 60 cas. [thèse : pédiatrie] Tunis: Faculté de Médecine de Tunis;2005.
- [5] Ben Ameer S, Belhadj R, Yaich S, Maaloul I, Damak J, Kammoun T. Childhood asthma: fac-

- tors predicting severity and persistence of symptoms. *Tunis Med.* 2021 Dec 8;99(12):1174-9.
- [6] Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr.* 2019 Jun 18;7:246.
- [7] Lee HS, Park HW, Song WJ, et al. TNF- α enhance Th2 and Th17 immune responses regulating by IL23 during sensitization in asthma model. *Cytokine.* 2016;79:23-30.
- [8] Prescott SL, Logan AC. Transforming Life: A Broad View of the Developmental Origins of Health and Disease Concept from an Ecological Justice Perspective. *Int J Environ Res Public Health.* 2016 Nov 3;13(11):1075.
- [9] Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol.* 2020 Feb;42(1):5-15.
- [10] F Amat, V Houdouin. Microbiote intestinale et développement de l'allergie alimentaire Microbiote et développement de l'asthme. Elsevier, 2020.
- [11] Krusche J, Basse S, Schaub B. Role of early life immune regulation in asthma development. *Semin Immunopathol.* 2020 Feb;42(1):29-42.
- [12] Martinez MP, Lin J, Chow T, Chung J, Wang X, Xiang AH. Maternal Gestational Diabetes and Type 2 Diabetes During Pregnancy and Risk of Childhood Asthma in Offspring. *J Pediatr.* 2020 Apr;219:173-179.e1.
- [13] Adgent MA, Gebretsadik T, Reedus J, Graves C, Garrison E, Bush N, et al. Gestational diabetes and childhood asthma in a racially diverse US pregnancy cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021 Aug;32(6):1190-1196.
- [14] Wypych TP, Marsland BJ. Antibiotics as Instigators of Microbial Dysbiosis: Implications for Asthma and Allergy. *Trends Immunol.* 2018 Sep;39(9):697-711.
- [15] Benn CS, Melbye M, Wohlfahrt J, Björkstén B, Aaby P. Cohort study of sibling effect, infectious diseases, and risk of atopic dermatitis during first 18 months of life. *BMJ.* 2004 May 22;328(7450):1223.
- [16] Holbreich M, Genuneit J, Weber J, Braun-Fahrlander C, Waser M, von Mutius E. Amish children living in northern Indiana have a very low prevalence of allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Jun 18;129(6):1671-3.
- [17] Pineles BL, Hsu S, Park E, Samet JM. Systematic Review and Meta-Analyses of Perinatal Death and Maternal Exposure to Tobacco Smoke During Pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2016 Jul 15;184(2):87-97.
- [18] Simons E, To T, Moineddin R, Stieb D, Dell SD. Maternal second-hand smoke exposure in pregnancy is associated with childhood asthma development. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014 Mar-Apr;2(2):201-7.
- [19] Larsson M, Hägerhed-Engman L, Sigsgaard T, Janson S, Sundell J, Bornehag CG. Incidence rates of asthma, rhinitis and eczema symptoms and influential factors in young children in Sweden. *Acta Paediatr.* 2008 Sep 13;97(9):1210-5.
- [20] Maas T, Dompeling E, Muris JW, Wesseling G, Knottnerus JA, van Schayck OC. Prevention of asthma in genetically susceptible children: a multifaceted intervention trial focussed on feasibility in general practice. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011 Jul 13;22(8):794-802.
- [21] Midodzi WK, Rowe BH, Majaesic CM, Saunders LD, Senthilselvan A. Early life factors associated with incidence of physician-diagnosed asthma in preschool children: results from the Canadian Early Childhood Development cohort study. *J Asthma.* 2010 Feb 14;47(1):7-13.
- [22] Jartti T, Smits HH, Bønnelykke K, Bircan O, Elenius V, Konradsen JR, et al. Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing between virus entities and their treatments. *Allergy.* 2018 Nov 25;74(1):40-52.
- [23] Brandão HV, Vieira GO, Vieira TO, Cruz AA, Guimarães AC, Teles C, et al. Acute viral bronchiolitis and risk of asthma in schoolchildren: analysis of a Brazilian newborn cohort. *J Pediatr (Rio J).* 2016 Sep 22;93(3):223-9.
- [24] Calvo C, Aguado I, García-García ML, Ruiz-Chercoles E, Díaz-Martínez E, Albañil RM; Working Group on Recurrent Wheezing. Respiratory viral infections in a cohort of children during the first year of life and their role in the development of wheezing. *An Pediatr (Engl Ed).* 2017 Aug;87(2):104-110.
- [25] Burbank AJ, Peden DB. Assessing the impact of air pollution on childhood asthma morbidity: how, when, and what to do. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018 Apr 1;18(2):124-31.

Pediatric hospitalization : Parental satisfaction survey Hospitalisation en pédiatrie : enquête de satisfaction parentale

Mezghani.F ⁽¹⁾, Haddad.S ⁽¹⁾, Ben Ahmed. S ⁽¹⁾, Jbebli. E ⁽¹⁾,
Fedhila. F ⁽¹⁾, Amdoun. R ⁽¹⁾, Rhayem. S ⁽¹⁾, Khemiri. M ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Pediatric Department A. Bechir Hamza Children's Hospital of Tunis.
Faculty of medicine of Tunis. University Tunis El Manar

ABSTRACT :

Introduction : To improve their services, hospitals must not only consult the experts' opinions but also assess the satisfaction of the patient-client. The aim of our work was to assess the overall and specific satisfaction rates of parents of children hospitalized in a Tunisian pediatrics department and to identify the affecting factors.

Methods : Cross-sectional study via a satisfaction questionnaire to parents of outgoing children from the Department A of the Children's Hospital of Tunis over a period of four months.

Results : A sample of 200 parents was included. The average age was 37.6 ± 7.6 years. The overall satisfaction score was $71.7\% \pm 21.06\%$. Waiting times were considered short in 82% of cases. The parents were satisfied with the hospital reception (66%), the architectural organization of the department (72%), hygiene and cleanliness (75%). They were less satisfied with the provided meals (50%) and the nursing (57%). They found satisfactory the medical (74%) and paramedical care (65%) as well as the communication (65%), the respect for the dignity of the child (66%) and treatment costs (60%). They didn't appreciate the security agents in 63% of cases. In bivariate analysis, mothers were more satisfied than fathers with the answers provided by doctors ($p=0.01$) and childcare workers ($p=0.04$), with communication ($p=0.018$) and with respect the dignity of the child ($p=0.009$).

Conclusion : Parents of our patients are satisfied in nearly three quarters of cases. We recommend the standardization of surveys on a national scale.

Keywords : satisfaction, parent, pediatrics, survey

RESUME :

Introduction : Pour améliorer leurs services, les hôpitaux doivent non seulement consulter l'avis des experts mais aussi évaluer la satisfaction du patient-client. Le but de notre travail était d'évaluer la satisfaction des parents d'enfants hospitalisés en pédiatrie et d'en identifier les facteurs influençant.

Méthodes : Étude transversale par questionnaire de satisfaction menée auprès des parents d'enfants au service de Médecine A de l'Hôpital d'Enfants de Tunis sur une période de quatre mois.

Résultats : Nous avons interrogé 200 parents dont l'âge moyen était de $37,6 \pm 7,6$ ans. Le score de satisfaction global était de $71,7\% \pm 21,06\%$. Les délais d'attente étaient jugés courts dans 82% des cas. Les parents étaient satisfaits de l'accueil hospitalier (66%), de la présentation du service (72%) et des services d'hygiène hospitalière (75%). Ils étaient moins satisfaits de la qualité des repas fournis (50%) et de la qualité du nursing (57%). La prise en charge médicale et paramédicale était satisfaisante dans respectivement 74% et 65% des cas, la communication et le respect de la dignité de l'enfant l'étaient dans 65% et 67% des cas. Les parents n'appréciaient pas les agents de sécurité dans 63% des cas. En analyse bivariée, les

Corresponding Author

Haddad Samir

Email: haded_samir@yahoo.fr

mères étaient plus satisfaites que les pères par les réponses fournies par les médecins ($p=0,01$) et par les puéricultrices ($p=0,04$), par la communication ($p=0,018$) et par le respect de la dignité de l'enfant ($p=0,009$).

Conclusion : Les parents de nos malades sont satisfaits dans près des trois quarts des cas. Nous recommandons la standardisation des enquêtes nationales.

Mots clés : satisfaction, parent, pédiatrie, questionnaire

Liste des abréviations:

PSC : Pourcentage de satisfaction client

SSM : Score de satisfaction moyen

PSM : Pourcentage de satisfaction moyen

INTRODUCTION :

L'Organisation Mondiale de la Santé considère l'évaluation de la qualité comme une démarche qui permet de garantir à chaque patient des actes diagnostiques et thérapeutiques assurant le meilleur résultat en termes de santé conformément à l'état actuel de la science médicale au meilleur coût pour le meilleur résultat au moindre risque iatrogène et pour sa plus grande satisfaction en termes de procédures, de résultats et de contacts humains à l'intérieur du système de soins (1). L'amélioration de la qualité des soins est un enjeu majeur pour tous les systèmes de santé. L'utilisation efficace et appropriée des ressources économiques et la valorisation du "know how" sont les objectifs d'un système de soin visant à fournir un service de qualité.

En Tunisie, il n'existe pas de système de suivi de la satisfaction des patients, ni de texte réglementaire imposant sa mesure au niveau des structures sanitaires. Des études préliminaires ont été effectuées chez les patients adultes (2,3) mais à ce jour il n'y a pas eu d'études pédiatriques à notre connaissance. Pour cela, nous avons réalisé une étude transversale sous forme de questionnaire au sein du service de Médecine Infantile A de l'hôpital de Tunis. Les objectifs de notre travail étaient d'évaluer la satisfaction des parents d'enfants hospitalisés dans un service de pédiatrie générale et d'étudier les paramètres influençant leur niveau de satisfaction.

METHODES :

Nous avons mené une étude transversale par questionnaire évaluant le niveau de satisfaction des parents d'enfants hospitalisés au sein du service de Médecine Infantile A de l'Hôpital d'Enfants de Tunis sur une période de quatre mois allant du 01 Janvier 2022 jusqu'à 30 Avril 2022.

L'hospitalisation des malades dans le service se fait à travers les urgences de l'hôpital ou des consultations externes. Les malades hospitalisés à travers les urgences sont affectés de manière aléatoire. Le service de Médecine infantile A draine plus que le 1/3 des malades hospitalisés dans les services de pédiatrie de l'hôpital.

Nous avons utilisé un questionnaire anonyme sous

forme des questions à choix simple avec plusieurs propositions à cocher en français et en arabe. L'enquête a été menée en face à face. Les enquêteurs ne travaillaient pas au sein du même service. Un « pré-test » a été administré à une dizaine de personnes afin d'évaluer la clarté des questions. Le questionnaire était composé de deux parties concernant les données sociodémographiques du parent interrogé et de l'enfant hospitalisé et les niveaux de satisfaction globaux et spécifiques des délais d'attente, des conditions de séjour, de la qualité des soins prodigués, des relations humaines, du respect de la dignité de l'enfant et de l'organisation de la sortie.

La satisfaction des patients est définie comme étant l'évaluation globale par le patient-client de ses expériences avec les services hospitaliers. Elle dépend de l'expérience du patient par rapport à ses attentes (4).

L'évaluation du niveau de satisfaction du parent était basée sur l'échelle de « Likert » (5). Les items étaient cotés de 1 à 5. Les données ont été saisies et interprétées par le logiciel d'analyse statistique SPSS version 20.0. Nous avons calculé les scores suivants :

- Pourcentage de satisfaction client (PSC) = somme des réponses cotées de 4 et 5 / nombre total des réponses * 20

- Score de satisfaction moyen (SSM) = somme des réponses cotées de 1 à 5 / nombre total de réponses

- Pourcentage de satisfaction moyen (PSM) = SSM * 20

Pour l'étude analytique, nous avons effectué des comparaisons de pourcentages de satisfaction globale et spécifique selon les différents paramètres relatifs à la population d'étude au moyen du test de chi-deux de Pearson.

RESULTATS :

Nous avons demandé à 212 personnes de participer à notre étude, 200 personnes ont accepté d'y participer soit un taux de participation de 94,34%. Les parents ayant refusé de participer étaient pressés. Nous avons interrogé 126 mères et 74 pères. L'âge moyen des parents était de $37,6 \pm 7,6$ ans, l'âge médian était de 37 ans [25ans, 69ans]. La famille avait une couverture sociale dans 82% des cas, une carte de soins gratuits dans 12% des cas et aucune couverture sociale dans 6% des cas.

Le sexe ratio des malades dont les parents ont été questionnés était de 0,85 (108 filles et 92 garçons). L'âge moyen des enfants était de $54,79 \pm 46$ mois, l'âge médian était de 3 ans [1 jour, 13 ans]. Dans 81% des cas, les malades étaient d'âge préscolaire. La durée moyenne de séjour était de 6,7 jours [12 heures, 60 jours]. Le motif principal d'hospitalisation était la dyspnée (38%) suivie par la fièvre (30%), les détresses néonatales (9%), les convulsions (6%), les décompensations de cardiopathies congénitales (6%), les accidents domestiques (6%) et d'autres motifs (5%).

Concernant les résultats de l'enquête, le score global de satisfaction était de $71,7\% \pm 21,06\%$. Les scores et pourcentages de satisfaction spécifiques sont résumés dans les tableaux 1et 2.

Tableau 1 : Tableau récapitulatif : nombre et pourcentage de satisfaction des parents par item

Item	Très insatisfaits (n, p)	Insatisfaits (n, p)	Indifférents (n, p)	Satisfaits (n, p)	Très satisfaits (n, p)
Accueil à l'hôpital	n=18, p=9%	n=36, p=18%	n=14, p=7%	n=105, p=52,5%	n=27, p=13,5%
Accueil au service	n=4, p=2%	n=24, p=12%	n=12, p=6%	n=110, p=55%	n=50, p=25%
Délai d'attente au service	n=21, p=10,5%	n=15, p=7,5%	n=30, p=15%	n=40, p=20%	n=94, p=47%
Architecture et organisation	n=6, p=3%	n=36, p=18%	n=14, p=7%	n=95, p=47,5%	n=49, p=24,5%
Qualité du nursing	n=32, p=16%	n=32, p=16%	n=22, p=11%	n=82, p=41%	n=32, p=16%
Qualité des repas	n=34, p=17%	n=40, p=20%	n=26, p=13%	n=71, p=35,5%	n=29, p=14,5%
Propreté de la chambre	n=2, p=1%	n=24, p=12%	n=24, p=12%	n=114, p=57%	n=36, p=18%
Soins médicaux	n=3, p=1,5%	n=33, p=16,5%	n=16, p=8%	n=88, p=44%	n=60, p=30%
Soins paramédicaux	n=8, p=4%	n=36, p=18%	n=26, p=13%	n=76, p=38%	n=54, p=27%
Communication et écoute	n=8, p=4%	n=42, p=21%	n=20, p=10%	n=89, p=44,5%	n=41, p=20,5%
Clarté des réponses des médecins	n=2, p=1%	n=42, p=21%	n=22, p=11%	n=84, p=42%	n=50, p=25%
Clarté des réponses du personnel paramédical	n=2, p=1%	n=44, p=22%	n=18, p=9%	n=78, p=39%	n=29, p=14,5%
Respect de la dignité de l'enfant	n=13, p=6,5%	n=41, p=20,5%	n=14, p=7%	n=82, p=41%	n=50, p=25%
Services du personnel de sécurité	n=32, p=16%	n=74, p=37%	n=20, p=10%	n=57, p=28,5%	n=17, p=8,5%
Procédure de sortie	n=8, p=4%	n=44, p=22%	n=24, p=12%	n=82, p=41%	n=42, p=21%
Coût des soins	n=12, p=6%	n=48, p=24%	n=20, p=10%	n=90, p=45%	15%

*n : nombre, p: pourcentage

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des scores et pourcentages de satisfaction spécifiques

Item	PSC	PSM	SSM
Accueil à l'hôpital	66%	68,8%	3,44
Accueil au service	70%	77,8%	3,89
Délai d'attente au service	82%	89%	4,45
Architecture et organisation	72%	74,4%	3,72
Qualité du nursing	57%	65%	3,25
Qualité des repas	50%	62%	3,1
Propreté de la chambre	75%	75,8%	3,79
Soins médicaux	74%	76,8%	3,84
Soins paramédicaux	65%	73,2%	3,66
Communication et écoute	65%	67,8%	3,39
Clarté des réponses des médecins	67%	73,8%	3,69
Clarté des réponses du personnel paramédical	66%	74,6%	3,74
Respect de la dignité de l'enfant	66%	71,4%	3,57
Services du personnel de sécurité	37%	55,4%	2,77
Procédure de Sortie	62%	70,6%	3,53
Coût de l'hospitalisation	60%	67,8%	3,39

PSC : pourcentage de satisfaction client, PSM : pourcentage de satisfaction moyen,

SSM : score de satisfaction moyen

Le paramètre jugé le plus satisfaisant était le délai d'attente dans le service (PSM=89%, PSC=82%) et le paramètre jugé le moins satisfaisant était les interactions avec le personnel de garde de l'hôpital (PSM=55,4%, PSC=37%). Les parents étaient plus satisfaits de l'accueil au service (PSM=77,8%) que de l'accueil aux urgences (PSM= 68,8%). Ils appréciaient la présentation architecturale et l'organisation du service dans (PSM=74,4%, PSC=72%) des cas et les prestations d'hygiène et de ménage dans (PSM=75,8%, PSC=75%) des cas. Ils étaient moins satisfaits des soins de nursing (PSM=65%, PSC=57%) et des repas fournis (PSM=62%, PSC=50%).

La prise en charge médicale était satisfaisante dans (PSM=76,8%, PSC=74%) des cas. La prise en charge paramédicale l'était dans (PSM=73,2%, PSC=65%) des cas. Dans ((PSM=67,8%, PSC=65%) des cas, les questionnés affirmaient que l'écoute et la qualité des relations humaines étaient satisfaisantes. Les parents interrogés étaient satisfaits de la qualité des réponses fournies par les médecins à leurs questions concernant l'état de santé de leur enfant dans ((PSM=73,8%, PSC=67%) des cas et dans (PSM=74,6%, PSC=66%) des cas pour les réponses fournies par le personnel paramédical aux interrogations.

Dans 62% des cas, les parents questionnés trouvaient que la procédure de sortie n'était pas compliquée. Les frais des soins étaient considérés à la portée dans 60% des cas.

Les parents notaient une amélioration de l'état de santé de leur enfant à la sortie de l'hôpital dans 88% des cas et ils déclaraient qu'ils recommanderaient l'hospitalisation au sein du service dans 82% des cas. En analyse statistique, nous n'avons pas noté de différence significative dans le degré de satisfaction globale entre les parents selon leurs âges ($p=0,327$), ni leurs genres ($p=0,39$), ni leurs modes de couverture sociale ($p=0,733$) ni leurs niveaux socio-économiques ($p=0,619$). Toutefois, nous avons noté une différence statistiquement significative entre les mères et les pères à plusieurs niveaux de satisfaction spécifique (tableau 3).

Tableau 3 : Satisfaction des parents selon le sexe

	Pères satisfaits	Mères satisfaites	P
Accueil au service	31 /74	107/126	0.01
Propreté de la chambre	46/74	104/126	0.1
Soins de nursing	34/74	80/126	0.09
Qualité des soins médicaux	49/74	101/126	0.04
Qualité de soins paramédicaux	40/74	90/126	0.035
Ecoute	35/74	97/126	0.02
Respect de dignité de l'enfant	34/74	118/126	0.009
Relation avec les médecins	39/74	97/126	0.01
Relation avec les puéricultrices	38/74	98/126	0.004
Coût de l'hospitalisation	35/74	87/126	0.015

Les mères étaient plus satisfaites par les soins médicaux ($p=0,03$) et paramédicaux ($p=0,03$), par la communication ($p=0,018$) et par le respect de la dignité de l'enfant ($p=0,009$). Les malades ayant une couverture sociale et la carte de soins gratuits estimaient que l'hospitalisation était peu chère, la différence est statistiquement significative par rapport aux malades sans couverture ($p=0,02$). Lorsque l'enfant était de sexe féminin, les parents trouvaient que les délais d'attente étaient plus longs ($p=0,02$) par rapport aux parents de garçons malades. Plus l'enfant était jeune, plus les parents n'étaient pas satisfaits de l'accueil ($p=0,04$) et du délai d'attente aux urgences ($p=0,001$). Plus la durée de séjour était longue, plus les parents n'étaient pas satisfaits des relations avec le personnel de sécurité hospitalière ($p=0,03$).

DISCUSSION :

Le jugement par les patients de la qualité des prestations fournies par un hôpital constitue un indicateur de qualité important et de plus en plus reconnu pour l'amélioration de la qualité des soins (6). Les auteurs distinguent deux formes de satisfaction des malades : qualité technique et qualité fonctionnelle. La qualité technique révèle du domaine de la précision diagnostique et des procédés thérapeutiques. La qualité fonctionnelle est en rapport avec la manière dont les soins sont prodigués au patient (4). A notre connaissance, notre étude est la première enquête de satisfaction pédiatrique tunisienne jusque là rapportée. Vue l'absence d'uniformité des questions et des échelles dans la littérature internationale (7), le questionnaire était élaboré à la lumière des enquêtes européennes (8) et adapté à notre contexte.

La décision d'hospitalisation d'un enfant malade est un événement traumatisant aussi bien pour les enfants que pour leurs parents d'autant plus qu'elle se fait souvent de manière urgente et imprévisible. Notre étude a toutefois révélé un score de satisfaction global de 71,7%. Les études africaines (9) et les travaux tunisiens (2,3) montrent un moindre niveau de satisfaction mais les études européennes révèlent de meilleurs résultats (1,8). Il est à noter que les études en face à face font éviter les réponses automatiques mais montrent plus de niveau de satisfaction que les études totalement anonymes (Mailed suveys) (10).

Les parents de nos malades estimaient que les délais d'attente étaient courts et que la prise en charge était rapide. A comparer avec les délais d'attente dans les pays développés qui peuvent atteindre 24 heures; nos délais d'attente comptent parmi les plus courts (11). En ce qui concerne l'organisation de notre structure hospitalière et la propreté du service, nos résultats sont bien meilleurs qu'une étude africaine qui montre un score global de 24,6% (9). Les enquêtés dans notre travail étaient moins satisfaits de la qualité de nursing, ce qui met l'accent sur le problème de manque de personnel dont souffre

la majorité des hôpitaux en Tunisie. Des améliorations sont aussi à faire en ce qui concerne le packaging, le timing et les voies de distribution des repas fournis. Cette insatisfaction était d'ailleurs notée dans une étude menée dans les services de chirurgie à Sousse (2).

Concernant la qualité de la prise en charge, l'appréciation positive des médecins et des puéricultrices par les parents des malades est un élément crucial déterminant à la fois l'adhérence thérapeutique et au suivi ultérieur. A l'image des médicaments, la communication assure « l'effet placebo » de l'hospitalisation (9). Les tuteurs de nos malades étaient satisfaits aussi bien de la prise en charge médicale que paramédicale, de la qualité des relations humaines et du respect de la dignité des enfants. Des études tunisiennes menées chez des patients adultes montrent un plus faible niveau de satisfaction (2,3). Le niveau de satisfaction s'est amoindri lorsqu'on a interrogé les parents sur la qualité des interactions avec le personnel de sécurité de l'hôpital. De manière générale, ce personnel ne reçoit pas de formation académique sur les modalités de mener son travail. Il apprend par imitation des aînés. Nous avons noté que la perception du coût de l'hospitalisation par le parent dépend du régime de couverture sociale. D'une façon générale, notre système de soins en Tunisie est accessible à tout le monde et le coût dans le secteur public est faible. D'ailleurs nos malades étaient mieux satisfaits des frais à payer que dans d'autres études internationales (6,9).

Les autres paramètres influençant les niveaux de satisfaction diffèrent d'un pays à l'autre. Les japonais accordent beaucoup d'importance à l'écoute et à la communication (12). Le niveau d'éducation des parents ainsi que la courte durée de séjour sont des facteurs déterminants selon une étude grecque (13). Les mères de nos malades étaient plus satisfaites que les pères à plusieurs niveaux. Ceci pourrait être dû à une plus grande flexibilité des horaires de visite et à une moindre susceptibilité aux problèmes avec le personnel de sécurité hospitalière.

CONCLUSION :

Notre étude a mis l'accent sur l'importance de l'utilisation de la satisfaction des parents d'enfants hospitalisés pour l'évaluation du contrat soins prodigués-qualité de soins, identifier les attentes des patients-clients, définir les priorités, orienter les actions en étant réactif aux besoins des malades et améliorer ainsi la qualité. Nous recommandons la standardisation d'un questionnaire à l'échelle nationale pour une vision globale et objective.

Grant support for the research: None

Conflicts of interest: None

Manuscript word count: 1943

REFERENCES :

- [1] Crow R, Gage H, Hampson S, et al. The measurement of satisfaction with healthcare: implications for practice from a systematic review of the literature. *Health Technol Assess* 2002;6(32):1-244.
- [2] Bougmiza I, Ghardallou ME, Zedini C, et al. Evaluation de la satisfaction des patientes hospitalisées au service de gynécologie obstétrique de Sousse, Tunisie. *Pan Afr Med J* 2011;8:44. .
- [3] Mtiraoui A, Alouini B. Evaluation de la satisfaction des patients hospitalisés a l'hôpital de Kairouan. *Tunis Med* 2002 Mar;80(3):113-21.
- [4] Gavurova B, Dvorsky J, Popesko B. Patient Satisfaction Determinants of Inpatient Health-care. *Int J Environ Res Public Health* 2021 Oct;18(21):11337.
- [5] Rensis Likert. A Technique for the Measurement of Attitudes. *Arch Psychol* 1932;140:1-55.
- [6] Kippenbrock T, Emory J, Lee P, Odell E, Buron B, Morrison B. A national survey of nurse practitioners' patient satisfaction outcomes. *Nurs Outlook* 2019 Nov-Dec;67(6):707-12.
- [7] Crumm CE, Kaushal S, Chumpitazi CE. Assessing procedural satisfaction in the pediatric ED: A systematic review. *Am J Emerg Med* 2021 May;43:283-6.
- [8] Pacheco Barzallo D, Köhn S, Tobler S, Délitroz M, Gemperli A. Measuring patient satisfaction in acute care hospitals: nationwide monitoring in Switzerland. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2021 Oct;165:27-34.
- [9] Cissé L, Egesi M, Ouattara GJ, et al. Evaluation de la satisfaction des patients hospitalisés dans le Service de pédiatrie du Chu de Treichville. *Rev int sc méd* 2016;18(1):42-6.
- [10] Burkhart Q, Orr N, Brown JA, et al. Associations of Mail Survey Length and Layout With Response Rates. *Med Care Res Rev* 2021 Aug;78(4):441-448.
- [11] Sonis JD, White BA. Optimizing Patient Experience in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am* 2020 Aug;38(3):705-713.
- [12] Tokunaga J, Imanaka Y. Influence of length of stay on patient satisfaction with hospital care in Japan. *Int J Qual Health Care* 2002 Dec;14(6):493-502.
- [13] Sironi S, Koulierakis G. Factors affecting parents' satisfaction with pediatric wards. *Jpn J Nurs Sci* 2019 Apr;16(2):212-20.

Une pachyméningite chez une fille âgée de 12 ans révélée par des céphalées et une confusion

Pachymeningitis revealed by acute confusion and headache in a twelve-year-old girl

Maaloul. I ⁽¹⁾, Elleuch. B ⁽¹⁾, Hadrich. Z ⁽¹⁾, Féki. W ⁽²⁾, Mnif. Z ⁽²⁾,
Ben Ameer. S ⁽¹⁾, Kammoun. Th ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Faculté de médecine de Sfax. Service de pédiatrie. CHU Hédi Chaker. Sfax TUNISIE.

⁽²⁾ Faculté de médecine de Sfax. Service de Radiologie. CHU Hédi Chaker. Sfax. TUNISIE.

RESUME :

La pachyméningite est une entité rare chez l'enfant, avec des conséquences neurologiques potentiellement invalidantes. Elles correspondent à un épaississement inflammatoire chronique de la dure mère. Nous rapportons le cas d'une fille âgée de 12 ans qui a été hospitalisée pour céphalée aiguë et une confusion. L'IRM cérébrale a montré une pachyméningite nodulaire disséminée. Les investigations à visée étiologique étaient normales. Après un recul de 12 mois, la patiente est restée asymptomatique.

Mots Clés : pachyméningite ; céphalée ; imagerie ; enfant.

ABSTRACT :

Pachymeningitis is a rare condition in children with potentially severe disabling neurological consequences. It's characterized by chronic inflammation causing thickening of the dura. We report here a 12 year-old-girl who presented with acute headache and confusion. Brain MRI showed diffuse nodular pachymeningitis. All etiological investigations were normal. After a follow up of 12 months, the patient remained asymptomatic without any neurological deficits.

Key words : pachymeningitis; headache; imaging; child.

INTRODUCTION :

Cranial pachymeningitis corresponds to chronic inflammatory thickening of the dura mater [1]; which can be caused by various infectious, autoimmune or malignant diseases. We report a case of nodular pachymeningitis, revealed by an acute headache and confusion in a 12 year old girl.

CASE REPORT :

A 12-year-old girl with a history of recurrent mouth ulcers was admitted for confusion, headache and vomiting. On examination, she had a temperature of 38.2°C. She was conscious and showed signs of intracranial hypertension without sensory-motor deficit or cranial nerve involvement and without meningeal syndrome. The fundus did not show

papilledema. Laboratory investigations revealed no inflammatory syndrome. The computed tomography scan of the head was normal. Lumbar puncture showed pleiocytosis at 18 elements / mm³, normal sugar levels and high protein content at 8.3 g / l, the culture was negative. Brain MRI showed diffuse nodular pachymeningitis in the supra and infra-tentorial regions, particularly in the basal cisterns (Figure 1). This nodular aspect of pachymeningitis was in favor of either neuro-meningeal tuberculosis or sarcoidosis. The chest X-ray was normal and sputum and urine cultures were negative for tuberculosis. The lip biopsy did not show gigantic cell granuloma. The phosphocalcic balance was normal as well as the Angiotensin Converting Enzyme levels. The other causes of pachymeningitis

Corresponding author :

Dr Maaloul Ines

Adress : department of pediatrics, CHU Hédi Chaker. El Ain road km 0,5 , 3029.Sfax TUNISIA.

Phone number : 0021642410707

Email : maaloul.ines2010@gmail.com

were sought: aspergillus, syphilis and Lyme disease antibodies were negative, anti-nuclear antibodies, ANCA and anti-phospholipid antibodies were also negative. The HLA typing revealed B51. The thoraco-abdominal scan was without any abnormalities and the measurement of intracranial pressure was normal at 19 cm H₂O. Recurrent aphthosis and HLA B51 typing were in favour of Behcet's disease. However the absence of other diagnostic criteria (no genital ulcers, no characteristic skin lesions, absence of uveitis and negative pathergia test) ruled out this diagnosis. Anti-tuberculosis treatment (quadritherapy) was initiated, later associated with oral corticosteroids (2 mg/kg /day which was tapered gradually within a month). Anti-tuberculosis drugs were stopped after 3 months when the culture of CSF for tuberculosis turned out to be negative. After four-year follow-up, our patient remained asymptomatic without any treatment.

DISCUSSION :

Pachymeningitis corresponds to chronic inflammatory thickening of the dura mater [1]. The clinical signs of pachymeningitis are variable and depend on the location of the lesions. Cranial pachymeningitis is usually revealed by headaches (40% of cases) and involvement of cranial nerves. Cerebellar ataxia and delirium can also be encountered [2]. In our patient, the initial symptoms were an acute headache with confusion. For spinal pachymeningitis, the signs are varied, ranging from simple spinal pain to spinal cord compression [2]. The causes of pachymeningitis are numerous; they can be of infectious, inflammatory or neoplastic origin. Pachymeningitis can also be secondary to idiopathic hypotension syndrome of the CSF (table n° 1) [2]. It is idiopathic if all etiological investigation are negative. Behcet's disease was considered as a probable etiology of pachymeningitis, but our patient does not meet the classification criteria for Behcet's disease [3]. However, these criteria have not been validated in children and may appear later. Dural biopsy was not performed since the patient remained asymptomatic after a 12 month follow-up, and it is an invasive procedure which is not without risk. Lumbar puncture must always be performed. High protein level in the CSF is almost constant, as was the case for our patient. Boukari et al [4] reported a series of 28 observations of pachymeningitis in adults in which the lumbar puncture, performed in 20 patients, showed high levels of CSF proteins in 17 cases. Lumbar puncture can indicate an increased lymphocyte count. Apart from infectious and neoplastic etiologies, the study of CSF remains of little contribution [5]. Pachymeningitis is well explored by cross sectional imaging. MRI is the gold standard; it allows not only to confirm the diagnosis of pachymeningitis but also to appreciate its importance and its extension [1]. Eventually, MRI can detect a possible complication: hydrocephalus, thrombophlebitis, internal carotid stenosis, lesions

of the cerebral parenchyma, panhypopituitarism [2,5]. The dural thickening appears in isosignal or hyposignal in SpT1 and SpT2 weighted sequences, with a marked enhancement by the paramagnetic contrast product. A diffuse hypersignal in SpT2 weighted sequences has also been described [1]. MRI also detects associated intra-parenchymal lesions, which can point towards the etiology of pachymeningitis [5,6]. The treatment of pachymeningitis depends of the underlying etiology. In our country where tuberculosis is still endemic, anti-tuberculosis treatment may have been justified, but this treatment was stopped after 3 months, as the CSF culture for tuberculosis turned out negative.

CONCLUSION :

While the diagnosis of pachymeningitis is evident through brain imaging, the etiological investigation is difficult. The treatment of pachymeningitis depends of the cause (infectious, inflammatory or neoplastic).

Declaration of conflict of Interest :

The authors indicate that they do not have any conflicts of interest. A consent was signed by parents to publish this case .

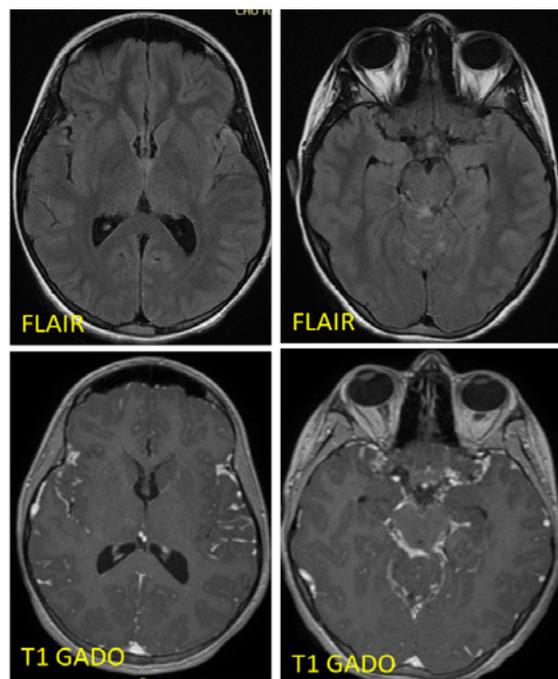


Figure 1 : Cerebral MRI: spontaneous hypersignal on the FLAIR sequence of subarachnoid spaces with nodular contrast enhancement after Gadolinium injection.

REFERENCES :

- [1] Ech-Cherif El Kettani N, Regragui W, Arkha Y, Ait Benhaddou E, Fikri M, Benomar A, et al. Les pachyméningites intra-crâniennes: aspects TDM et IRM. Feuilles de radiologie 2012 ; 52 : 263-272.

- [2] Fain O, Mekinian A. Les pachyméningites. Rev Med Interne 2017; 38 (9) : 585-591.
- [3] Piram M, Koné-Paut I. Maladie de Behcet de l'enfant. Rev Med Interne 2014 ; 35 : 121-125.
- [4] Boukari L, Stirnemann J, Haroche J, Lhote F, Larroche C, Lachenal F, et al. Les pachyméningites crâniennes : 28 observations . Rev Med Interne 2011 ;32 (2) : S270.
- [5] Dietemann JL, Correia Bernardo R, Bogorin A, Abu Eid M, Nogueira Th, Vargas MI, et al. Les prises de contraste méningées normales et pathologiques en IRM. J Radiol 2005;86: 1659-83.
- [6] Fain O, Seror O, Wirth JF, Heron C, Mathieu E, Chamouard JM, et al. Les pachyméningites crâniennes. Rev Med Interne 1999;20:234-46.

When Whooping cough is complicated by encephalitis/Encephalopathy in infants

Quand la coqueluche est compliquée d'une encéphalite /encéphalopathie

Tilouche.S^(1,2), Ghorbel.S^(1,2), Labbaoui.R^(1,2), BenBelgacem.H, Tilouche.L⁽³⁾,
Tej.A^(1,2), Ben Khadim Allah. K⁽¹⁾, Bouguila.J, Smaoui.H⁽⁴⁾, Boughamoura.L^(1,2).

⁽¹⁾ University of Sousse, Faculty of Medicine of Sousse "Ibn El Jazzar",

⁽²⁾ Farhat Hached University Hospital, Department of Pediatrics, Sousse, Tunisia.

⁽³⁾ Sahloul University Hospital, Microbiology Laboratory, Sousse, Tunisia

⁽⁴⁾ Children's Hospital of Tunis, Microbiology Laboratory, Tunisia

ABSTRACT :

Pertussis is a common infection. However, encephalitis/encephalopathy is a rare and severe complication To Whooping cough. In this article, we report two Tunisian cases of encephalitis/encephalopathy complicating a pertussis.

Case 1: A 6-week-old infant was admitted for dyspnea and cough. On examination, his respiratory rate was 64 breaths/min. Her oxygen saturation was 96% on room air. The investigations showed a lymphocytosis at 34800 / dl. Pertussis was confirmed by polymerase chain reaction (PCR) on nasopharyngeal swab. He received oral erythromycin. Three week later, the child presented a poor mental response and seizures. The diagnosis of encephalitis was made after having a positive cerebrospinal fluid (CSF) PCR for Bordetella pertussis. The patient was treated by intravenous (IV) erythromycin and he made an uncomplicated recovery.

Case 2: A 3-week-old female infant admitted for dyspnea with a paroxysmal cyanogenic cough. She was afebrile, there were signs of respiratory distress. Pertussis was suspected and the patient was put on macrolides. Surveys showed a white blood cell count of 68700 / dL with lymphocytosis at 29500 / dL. On the fourth day of admission, the patient presented a deterioration of the mental state. She was admitted to the pediatric intensive care unit (PICU), intubated and ventilated. The diagnosis of encephalitis was made through a positive PCR on nasopharyngeal aspiration and on CSF. The patient was treated with erythromycin IV, but the outcome was fatal.

Conclusion: These cases draw attention to severe encephalitis secondary to pertussis, pathology preventable by vaccination.

RESUME :

La coqueluche est une infection fréquente. Cependant, l'encéphalite est une complication rare et grave de la Bordetella pertussis. Dans cet article, nous rapportons deux cas tunisiens d'encéphalite compliquant une coqueluche.

Cas 1 : Un nourrisson âgé de 6 semaines a été admis pour dyspnée et toux. À l'examen, sa fréquence respiratoire était à 64 cycles/min. Sa saturation en oxygène était à 96% à l'air ambiant. Les investigations ont montré une lymphocytose à 34800 / dl. La coqueluche a été confirmée par PCR sur écouvillonnage nasopharyngé. Il a reçu de l'érythromycine par voie orale. Trois semaines plus tard, l'enfant avait présenté une altération de l'état de conscience et des convulsions. La PCR pour Bordetella pertussis est revenue positive au niveau du LCR. Le diagnostic d'encéphalite a été retenu. Le patient a été traité par érythromycine IV et l'évolution était favorable sans complication.

Corresponding Author

Samia Tilouche ; Institutional affiliation: University of Sousse, Faculty of Medicine of Sousse "Ibn El Jazzar", Farhat Hached University Hospital, Department of Pediatrics, Sousse, Tunisia

Email: samiatilouche@yahoo.fr

Telephone number: 00216 25 33 48 58

Cas 2 : Une petite fille âgée de 3 semaines admise pour dyspnée et toux cyanogène paroxystique. Elle était apyrétique, et elle avait une dyspnée. La coqueluche a été suspectée et le patient a été mis sous macrolides. La numération de la formule sanguine avait montré un nombre de globules blancs de 68700 / dL avec lymphocytose à 29500 / dL. Le quatrième jour de l'admission, la patiente a présenté une aggravation de l'état de conscience. Elle a été admise aux soins intensifs, intubée et ventilée. Le diagnostic d'encéphalite a été posé et des PCR sur l'aspiration nasopharyngée et sur le LCR sont revenues positives. Le patient a été traité avec de l'érythromycine IV, mais l'issue était fatal.

Conclusion: Ces cas attirent l'attention sur cette complication particulière qui est l'encéphalite secondaire à la coqueluche, pathologie évitable par la vaccination.

Keywords: Pertussis, Whoopingcough, Encephalitis, infant, case reports

Mots clés : Coqueluche, encephalitis, nourrisson, rapports de cas

ABBREVIATIONS:

ADEM : acute disseminated encephalomyelitis

CNS : central nervous system

CSF : CSF cerebrospinal fluid

CXR : chest x-ray

EEG : Electroencephalogram

IV : Intravenous

MRI : Magnetic Resonance Imaging

O2 : oxygen saturation

PCR : polymerase chain reaction

PICU : Pediatric intensive care unit

PT : Pertussis toxin

RT-PCR : Reverse transcription polymerase chain reaction

WBC : white cell count

INTRODUCTION :

Pertussis or whooping cough is an endemic highly infectious vaccine-preventable disease. The disease spreads through the cough and sneezing droplets which, makes it a common clinical problem in the pediatric population (1). It continues to be a public health concern for many reasons. First, during the two last decades, outbreaks have been reported in countries with high vaccination coverage. Second, pertussis remains an important cause of morbidity and mortality in infants worldwide.

Classic pertussis is a cough illness. Pertussis encephalitis is rare and the mechanism is still debated.

In this report, we describe two cases of pertussis encephalitis /encephalopathy, admitted to the department of Pediatrics in Farhat Hached hospital in an attempt to identify clinical symptoms and to highlight the necessity of performing a PCR in the Cerebrospinal fluid (CSF).

Case reports

Case1:

A 6-week-old male infant presented with dyspnea and cough that did not improve by symptomatic treatment, which began 10 days before admission. On physical examination, he was neurologically normal, his respiratory rate was 60 breaths per minute and his heart rate was 156 beats per minute. Pulse oximetry showed a hemoglobin oxygen saturation (O₂) of 96% in air. Bilateral wheezes and crackles were detected. Biological examinations showed leukocytes at 70000/mm³ and lymphocytes at 34800/mm³. Markers of inflammation were normal and blood cultures were negative. The chest x-ray (CXR) showed bilateral interstitial and bronchial syndrome without obvious focus. Respiratory syncytial virus test was negative. Pertussis was suspected and confirmed by real-time PCR performed on nasopharyngeal aspirate. He received then oral clarithromycin.

Two days later, his respiratory function worsened and his heart rate increased to 180 beats per minute with normal heart sounds and pulses. Blood pressure was 80/50 mmHg. Pulse oximetry showed a hemoglobin oxygen saturation (O₂) of 80%. The blood leukocyte count increased to 85,000/mm³. he was put on an O₂ mask, which resulted in a rapid correction of her pulse oximetry readings to 99%. A CXR demonstrated bronchopneumonia. An electrocardiogram demonstrated sinus tachycardia, and an echocardiogram was normal. The infant was transferred to the pediatric intensive care unit (PICU) for further management. He was started on intravenous Cefotaxime and Amiklin. Clinical improvement was observed on the 7th day of hospitalization. However, two weeks later, the child presented with poor mental response and partial seizures lasting 10 minutes. His seizures were rapidly controlled with intravenous Diazepam. His temperature was 38.6°. A puncture was performed. Cytological analysis of her CSF showed leukocytes at 11 elements/mm³ and red blood cells at 20 elements/mm³. The biochemical study revealed a glycorachy of 3.5 g/l and a proteinorachy of 0.7 g/l with a glycorachy/glycemia ratio of 0.8. The bacterial culture of the CSF was negative. The search for the herpes simplex virus 1 genome in the CSF was negative. The PCR for *Bordetella pertussis* in the CSF was positive. Magnetic resonance angiography of the brain was normal. Pertussis-associated encephalitis/encephalopathy was suspected. The infant was started on intravenous immunoglobulin at a dose of 1 g/kg/day for 2 days and intravenous erythromycin at a dose of 50 mg/kg body weight /per day in three divided doses for 14 days. The cough became less frequent and the evolution was favorable. No abnormalities were detected on physical examination and the patient was discharged on day 30 after admission.

Case 2 :

A 3-week-old girl was admitted to the pediatric ward for dyspnea with paroxysmal cyanogenic cough. She was born at term by normal vaginal delivery, with no remarkable neonatal events. The girl's mother had a history of prolonged paroxysmal cough for 3 weeks. On examination, the body temperature was 37.6°. The patient had polypnea at 65 breaths per minute with intercostal draw. Pulse oximetry showed a hemoglobin oxygen saturation (O₂) of 98% in air. Lung auscultation revealed bilateral wheezes and crackles. Heart rate was 140 beats per minute. Neurologic examination was normal.

Pertussis was suspected because of the infant's persistent cyanotic cough. She was there fore started on clarythromycin. Biological examinations showed a white blood cell count of 68.700/mm³ with a lymphocytosis of 29.500/mm³. The evolution was marked, five days later, by the appearance of fever. A CXR showed an opacity of the right apical lobe. A lumbar puncture was performed. Cyto-bacteriological and biochemical analysis of the CSF were normal. The infant was diagnosed with severe pneumonia and treated within intravenous cefotaxim and gentamycin. Four days later, the outcome was marked by worsening respiratory distress, tachycardia that reached 200 beats per minute, and drowsiness. Real-time PCRs for *Bordetella pertussis* genome on nasopharyngeal aspirates and CSF were positive. The patient was intubated and started on intravenous erythromycin, but her condition deteriorated rapidly and the outcome was fatal after 4 hours of ventilation.

DISCUSSION :

Pertussis is a strictly human bacterial respiratory infection, very serious for newborns (1). It remains endemic with a steady increase in the number of reported cases. Two peaks in the incidence of pertussis occur in pediatric patients: infants younger than 6 months of age who are inadequately protected by the current immunization schedule and adolescents 11 through 18 years of age (2).

The disease agents are *Bordetella pertussis* and *parapertussis*. These extracellular bacteria, which secrete toxins and adhesins, are responsible for the local and systemic cytopathic effects observed during the disease, such as destruction of the ciliated respiratory epithelium and hyperlymphocytosis(1). The presenting symptoms of pertussis in unimmunized children and infants are described as occurring in 3 phases: catarrhal, paroxysmal, and convalescent. Newborns and children who are unimmunized or partially immunized experience the most severe disease(3).

The mortality is estimated to 1% for infants under the age of 6 months (4). Complications of pertussis occur within the paroxysmal period. They are divided into 3 distinct categories: pulmonary, central nervous system (CNS), and non-CNS complications (4).

Neurological complications secondary to pertussis infections, mainly seizures (febrile as well as afebrile), mental backwardness, spastic paralysis, myelitis, visual disturbances and encephalopathy have long been described. Pertussis encephalitis/encephalopathy is an uncommon but serious complication occurring in 0.5%–1% of all cases, but higher in those under 2 years old (5). Several hypotheses have been advanced to explain the physiopathology of this complications : system haemorrhage due to increased venous pressure from coughing paroxysms, hypoxia, vascular occlusions/venous stasis from lymphocytic plugs, hypoglycaemia, exacerbation of unrecognized underlying neurological conditions and effects of toxins produced by *B.pertussis*, Some studies showed that toxins produced by *B. pertussis* may create an autoimmune responses resulting in encephalitis/encephalopathy. Pertussis toxin (PT) is known of creating an autoimmune demyelinating disease in mice (6). Some other studies showed that proinflammatory cytokine production was amplified by the PT. Although the organism has never been isolated from CSF(5). For our patients, encephalopathy was a complication that occurred during malignant whooping cough. Identifying higher-risk infants earlier might allow for more rapid implementation of interventions(7). A recent retrospective analysis of records of children with critical pertussis in the PICU of a tertiary care hospital in northern India showed that there was a high prevalence of encephalopathy (>50%), compared with previous studies (8).The diagnosis should be suggested by seizures with pertussis infection, when there is no other diagnosis . He may also present with deteriorating neurological status, lethargy or coma(9). Other symptoms may appear such as paresis and plegia, ataxia, aphasia, blindness, deafness, decerebrate postures (10) and central hypoventilation(11). One of our patients presented with deterioration of neurological status and consciousness and the other presented with seizures that were rapidly controlled. An elevated and rapidly rising white cell count(WBC) count exceeded 30 000 elements/mm³; heart rates that exceeded 170 beats /min, and respiratory rates that exceeded 70 breaths/min are suggested as a predictor of severe *B.pertussis* infection in young infants . Making early and repeated WBC count determinations is therefore critical in the evaluation(7) . Furthermore, close monitoring of heart and respiratory rates is imperative because these were demonstrated to correlate with more severe disease progression .When necessary early consideration of exchange transfusion in the management of infants at high risk for severe pertussis(7). The diagnosis might associate abnormality within the electro-encephalogram such as signs of diffuse dysfunction(11). The Magnetic Resonance Imaging (MRI) may show abnormalities within the white cerebral matter, these lesions may look like an acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)(12). In our case the diagnosis of encephalitis was made

with clinical presentation and the positive PCR for *Bordetella pertussis* in the CSF. The MRI was practiced within one of our patients and showed no radiological signs of encephalitis.

Today, PCR-based methods have largely replaced culture as the preferred diagnostic tool to identify *Bordetella* species from respiratory secretions in early stages of the disease(13).

Higher sensitivity and rapid report of results are the major advantages compared with conventional culture(14). However, PCR should be applied in the early and mid phase of suspected pertussis disease (up to 3 weeks), if not the strength of serology is superior in late phases and in retrospective as well as for the assessment of sero-prevalence in epidemiologic studies(15). In the case of our patients, *B. pertussis* was detected with the Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) in the CSF. This examination is not frequent within the diagnosis methods. However, it's an examination that may facilitate the diagnosis of pertussis encephalitis if there is no radiological or electric signs on the electroencephalogram (EEG).

Treatment of pertussis should be both symptomatic and etiologic, directed against the causative organism with antibiotics.

It was quoted that patients suspected of having pertussis should receive antibiotic therapy before the diagnosis is confirmed (16). In the catarrhal phase, antibiotics can reduce the severity of symptoms and duration of illness, as well as accelerate the clearance of bacteria from the nasopharynx(16). In the paroxysmal phase, antibiotic therapy is indicated to reduce transmission by eliminating nasopharyngeal bacteria after 5-7 days from the start of treatment(16).

Macrolides were the first molecules to be prescribed and all studies published before 1996 recommended the use of erythromycin at a dose of 40 mg/kg/day every 6 hours for 7-14 days.

On the other hand, recent studies have demonstrated equal efficacy and better tolerability of other macrolides, such as azithromycin (16).

The choice of adjuvant therapy depends on the pathophysiological mechanism involved. The pathogenesis of encephalitis in our cases was unclear. However, an immune-mediated process was highly suspected. Proinflammatory cytokines and chemokines were associated with the development of acute encephalitis/encephalopathy (17). Measuring proinflammatory cytokine in the CSF was not possible for our patients. However an immune mediated reaction was highly suspected. Therefore, the patient who had received human immunoglobulin, had a better outcome. For our patients, encephalitis /encephalopathy was a complication that occurred during malignant whooping cough. Identifying higher-risk infants earlier might allow for more rapid implementation of interventions(7). In another study, steroids were reported to be more effective than immunoglobulin(12).

However, the difference in the efficacy between steroid and immunoglobulin is difficult to explain at present(18). Even though these two treatments were used in children with ADEM, neuromyelitis optica, or other immune mediated brain disorders and are equally effective.

Neonatal and very young infants with pertussis often show severe clinical course with apnea, seizures, and encephalopathy, resulting in the highest mortality among all age group. Avoiding transmission to this age range of patients should be strongly encouraged. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recommend pertussis vaccination for all babies and children, preteens and teens, and pregnant women. However, Japanese immunization program does not recommend additional boosters for adolescents, pregnant women, and adults (19). The resurgence of pertussis should stimulate new research to develop vaccines with greater capacity of protection against current clones.

Cocoon immunization - where both parents are vaccinated in the post-partum period - may offer some protection against infant pertussis infection. Cocoon immunisation could be considered in circumstances where antenatal vaccination of the mother has not occurred (20).

We believe that a strategy must be implemented in Tunisia to vaccinate adults: cocooning vaccination - to reduce morbidity and mortality secondary to pertussis in children.

CONCLUSION :

This report draws the attention to a serious neurological complication of pertussis infection due to direct invasion of the causative bacteria or its products into the central nervous system. Further analysis of the pathogenesis is needed to determine the optimal treatment. The resurgence of pertussis should stimulate new research to develop vaccines with greater capacity of protection against current clones and also encourage implementation of new strategies for vaccination in order to reduce the risk of disease in infants such as offering pertussis vaccination to all parents of newborns.

REFERENCES :

- [1] Guiso, N., & Bassinet, L. (2005). Coqueluche. EMC - Maladies Infectieuses, 2(2), 1-9.
- [2] American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of pertussis among adolescents: recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine. *Pediatrics*. 2006 Mar;117(3):965-78.
- [3] SurrIDGE J, SegEDIN ER, GRANT CC. Pertussis requiring intensive care. *Arch Dis Child*. 2007 Nov;92(11):970-5.
- [4] Snyder J, Fisher D. Pertussis in childhood. *Pediatr Rev*. 2012 Sep;33(9):412-20

- [5] Guiso, N. (1999). Le diagnostic biologique de la coqueluche : culture, PCR ou sérologie ? *Revue Française Des Laboratoires*, 1999(314), 29–31.
- [6] Munoz JJ, Bernard CC, Mackay IR. Elicitation of experimental allergic encephalomyelitis (EAE) in mice with the aid of pertussigen. *Cell Immunol*. 1984 Jan;83(1):92-100.
- [7] Murray EL, Nieves D, Bradley JS, Gargas J, Mason WH, Lehman D, et al. Characteristics of Severe Bordetella pertussis Infection Among Infants <=90 Days of Age Admitted to Pediatric Intensive Care Units – Southern California, September 2009–June 2011. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 1 mars 2013;2(1):1-6.
- [8] Kavitha TK, Samprathi M, Jayashree M, Gautam V, Sangal L. Clinical Profile of Critical Pertussis in Children at a Pediatric Intensive Care Unit in Northern India. *Indian Pediatr*. 2020 Mar 15;57(3):228-231.
- [9] Machado MB, Passos SD. Severe pertussis in childhood : update and controversy –systematic review. *Rev Paul Pediatr*. 2019 Jun 19;37(3):351-362.
- [10] ZELLWEGER H. Pertussis encephalopathy. *Arch Pediatr (N Y)*. 1959 Oct;76:381-6.
- [11] Grant CC, McKay EJ, Simpson A, Buckley D. Pertussis encephalopathy with high cerebrospinal fluid antibody titers to pertussis toxin and filamentous hemagglutinin. *Pediatrics*. 1998 Oct;102(4 Pt 1):986-90
- [12] Hiraiwa-Sofue A, Ito Y, Mori H, Ichiyama T, Okumura A. Pertussis-associated encephalitis/ encephalopathy with marked demyelination in an unimmunized child. *J Neurol Sci*. 2012 Sep 15;320(1-2):145-8
- [13] Fry NK, Duncan J, Wagner K, Tzivra O, Doshi N, Litt DJ, Crowcroft N, Miller E, George RC, Harrison TG. Role of PCR in the diagnosis of pertussis infection in infants: 5 years' experience of provision of a same-day real-time PCR service in England and Wales from 2002 to 2007. *J Med Microbiol*. 2009 Aug;58(Pt 8):1023-1029.
- [14] Waters V, Jamieson F, Richardson SE, Finkelstein M, Worm sbecker A, Halperin SA. Outbreak of atypical pertussis detected by polymerase chain reaction in immunized preschool- aged children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Jul;28(7):582-7.
- [15] Heininger U. Update on pertussis in children. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010 Feb;8(2):163-73.
- [16] Dierig A, Beckmann C, Heininger U. Antibiotic treatment of pertussis: are 7 days really sufficient? *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Apr;34(4):444-5
- [17] Ichiyama T, Shoji H, Kato M, Sawaishi Y, Ozawa H, Matsubara T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid levels of cytokines and soluble tumour necrosis factor receptor in acute disseminated encephalomyelitis. *Eur J Pediatr*. 2002 Mar;161(3):133-7
- [18] Halperin SA, Vaudry W, Boucher FD, Mackintosh K, Waggenger TB, Smith B; Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. Is pertussis immune globulin efficacious for the treatment of hospitalized infants with pertussis? No answer et. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Jan;26(1):79-81
- [19] Takajo D, Nonoyama S. Severe pertussis in a young infant due to household transmission: the needs of pertussis vaccination boosters in Japan. *Clin Case Rep*. mai 2018;6(5):810-2.
- [20] Cherry JD, Doust mohammadi S. Pertussis vaccines. *Curr Opin Pediatr*. 2022 Apr 1;34(2):126-131.

Tamponade in a child : think about COVID-19

Tamponnade chez un enfant : pensez au COVID-19

Tilouche. S ^(1,2), Labbaoui.R ^(1,2), Kebaili.R ^(1,2), Ghorbel.S ^(1,2), Saoudi. W ^(1,3),
Bouguila. J, Abdelbari.MR ^(1,2), Ernez Hajri. SR ^(1,3), Boughamoura.L ^(1,2)

⁽¹⁾ University of Sousse, Faculty of de Medicine of Sousse, 4000, Sousse. Tunisia:

⁽²⁾ Farhat Hached hospital, Pediatric Departement , 4002, Sousse, Tunisia

⁽³⁾ Farhat Hached hospital, Cardiology Departement , 4002, Sousse, Tunisia

ABSTRACT :

Introduction: On January 30, 2020, the WHO reassessed the potential impact of COVID-19 on global public health and subsequently declared COVID-19 a public health emergency of international concern. The presence of cardiac tamponade secondary to COVID-19 is uncommon. We present a case of a tamponade secondary to COVID-19 in a children to draw the attention of pediatricians to this complication.

Observation : An 11-year-old boy presented to the emergencies with shortness of breath, orthopnea and abdominal pain .Clinical examination finds a temperature of 38.2 °C and obesity with a BMI = 26 . He had a high blood pressure of 145/85 mmHg, tachycardia of 150 beats/min, deafened heart sounds, pericardial friction with a distended and sensitive abdomen. Cardiac ultrasound confirmed the diagnosis of tamponade. The patient was found to be presenting an acute pericarditis with pericardial tamponade. The patient was diagnosed with COVID-19 infection due to positive IgM serology and covid-19 pneumonia. Reverse transcriptase for SARS-CoV2 (RT-PCR SARS-CoV2) was negative twice. He required a pericardial drainage that brought 850 ml of sanguineous liquid. The patient was put on colchicine and high doses of acetylsalicylic acid. The patient presented was released on the seventh day after a normal echocardiography.

Conclusion : Since this cardiac complication of COVID 19 is rare and severe, we hope to attract the attention of pediatricians. on tamponade during the pandemic.

Key words : Cardiac tamponade, Child, COVID-19

RESUMÉ :

Introduction: Le 30 janvier 2020, l'OMS a déclaré que la COVID-19 est une urgence de santé publique de portée internationale. La présence de tamponnade cardiaque secondaire au COVID-19 est peu fréquente.

Observation : Nous rapportons le cas d'un garçon âgé de 11 ans qui a été admis pour dyspnée et une distension abdominale afin d'attirer l'attention des pédiatres à cette complication du COVID-19. L'examen clinique a retrouvé une température à 38,2 °C et une obésité avec un IMC = 26 . Il avait une pression artérielle élevée de 145/85 mmHg, une tachycardie de 150 battements/min, des bruits du coeur assourdis , un frottement péricardique avec un abdomen distendu et sensible . L'échographie cardiaque a confirmé le diagnostic de tamponade . L'étiologie suspectée est une infection à COVID-19 en raison d'une sérologie IgM positive et d'une pneumonie à COVID-19. Il avait besoin d'un drainage péricardique qui a prélevé 850 ml de liquide sanguin. Le patient a été mis sous colchicine et à fortes doses d'acide acétylsalicylique . Il a été mis sortant le septième jour après une échocardiographie normale .

Conclusion : Étant donné que cette complication cardiaque du COVID-19 est rare et sévère , nous espérons attirer l'attention des pédiatres sur la tamponnade pendant la pandémie.

Mots Clés : Tamponnade cardiaque , enfant , COVID-19,

Corresponding author :

Samia Tilouche ; Institutional affiliation: University of Sousse, Faculty of Medicine of Sousse "Ibn El Jazzar", Farhat Hached University Hospital, Department of Pediatrics, Sousse, Tunisia

Samia Tilouche: samiatilouche@yahoo.fr

Phone Number : (+216) 25 33 48 58

Abbreviations list:

BMI : Body mass Index

Chest computed tomography: chest computed tomography

CICU: cardiac intensive care unit

CMV: cytomegalovirus

COVID-19 : Coronavirus disease 2019

CRP : C reactive -protein

EBV: Epstein-Barr virus

ECG: electrocardiogram

ESR : erythrocyte sedimentation rate

HHV : human herpes virus

LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction

MIS-C : Multisystem inflammatory syndrome in children

NSAIDs : non-steroidal anti-inflammatory drugs

RT-PCR SARS-CoV2 : Reverse transcriptase for SARS-CoV2

SARS-CoV-2 : severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

PCR : polymerase chain reaction

PTT : prothrombine time

INTRODUCTION :

Soon after the first acute respiratory coronavirus syndrome 2 (SARS-CoV-2) reported in China in December 2019, the humanity was experiencing a global pandemic. Children comprise a small proportion (1%–10%) of the total reported cases. Children predominantly contracted mild form of infection (1). Coronavirus disease 2019 (COVID-19), which is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has a wide spectrum of respiratory clinical presentations. Extra-pulmonary manifestations have been frequently identified. Cardiac involvement may be observed with acute myocardial infarction, or cardiac rhythm disturbances (2); however, pericardial involvement has been rarely reported in children. We report one of the first severe presentations about an 11-year-old boy who was admitted for a COVID-19 related life-threatening tamponade.

CASE REPORT :

This observation was reported according to the CARE guidelines (3).

An 11-year-old boy with no medical history presented to the emergencies with shortness of breath, orthopnea, abdominal distention, and abdominal pain. The symptoms began three days prior to his admission. He had no fever, cough, asthenia or exposure to contacts with COVID-19. The clinical examination showed a non-toxic appearing child, a mild fever (38.2°C) and an obesity with a Body mass index (BMI) = 26 (> IOTF-30). He had a high blood pressure 145/85 mmHg, a tachycardia of 150 beats/min, muffled heart sounds, a multiphasic rub, without pulsus paradoxus. The respiratory rate was of 35 breaths/min, the oxygen saturation was 97% on room air, and there were

rales at the lung bases bilaterally. The abdomen was enlarged with a sensitive hepatomegaly and an important scrotal edema. The rest of systemic examination was normal and urine dipstick test was negative. The chest X-ray revealed a cardiomegaly with no abnormalities on the pulmonary tissue (figure n°1).



Figure 1 : chest X-ray showing importante cardiomegaly

The electrocardiogram (ECG) showed a sinus tachycardia. Transthoracic echocardiography revealed a large circumferential pericardial effusion with right atrial and ventricular wall collapse suggesting echocardiographic tamponade (figure 2).



Figure 2 : severe pericardial effusion at initial presentation

The tamponade was circumferential and measured initially 35mm. Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) was mildly reduced at 40%, with no regional wall motion abnormalities. The patient was transferred to the cardiac intensive care unit (CICU) where he underwent pericardial drainage with pericardial drain placement performed under echocardiographic guidance. Given concerns for possible COVID-19, all procedures were performed in full personal protective equipment. Sanguineous fluid (850 mL) was removed until resolution of the pericardial effusion by echocardiography (figure n°3).



Figure 3: post pericardicentesis echocardiography

The fluid was consistent with a transudate and revealed an elevated protein (8 g/dL), red blood cells (137,367/mm³).

Pericardial fluid Gram stain, bacterial, mycobacterial and fungal cultures were all negative. The histological analysis showed no signs of hemo-lymphoid-malignancy. Laboratory testing demonstrated: peak of C-reactive protein (CRP) value 63mg/L, fibrinogen: 5.6 g/l and erythrocyte sedimentation rate (ESR) 35; normal serum troponins (3 pg/ml), high D-dimer to 1668ng/ml and prothrombin time (PTT): 46%. Complete blood count showed leukocytosis (15.6 G/L) without lymphopenia and microcytic anemia (Hgb 8.5 g/dL). Arterial blood gas measurements on room air showed a hypocapnia to 30mmhg, due to polypnea. Reverse transcriptase for SARS-CoV2 (RT-PCR SARS-CoV2) was performed twice: on admission and 48 hours later, and was negative on both. It was also practiced on the tamponade liquid, and the result was negative. Nevertheless, COVID-19 serology showed positive IgM. We performed a chest computed tomography (chest CT) that showed a 10% COVID-19 pneumonia aspect, with no evidence of mediastinal masse or lymphadenopathy. The pericardial effusion was judged to be secondary to SARS-CoV-2-related acute pericarditis. The patient was treated by antibiotics (rapidly suspended), colchicine 1 mg/day, and acetylsalicylic acid at the dose of 100mg/kg/day (anti-inflammatory dose).

Further investigations were conducted in order to eliminate differential diagnosis. Hemocultures were negative. Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV) and human herpes virus (HHV) serologies showed old contact; Anti-dsDNA, anti-ENA, and ANCA were negative and C3 and C4 levels were normal. An echocardiography was practiced after 3 days (figure n°4) showing a decrease of the pericardial effusion and a proper myocardial function.



Figure 4: Echocardiography on the third day post-pericardicentesis: 3 to 4 mm pericardial effusion with no compression signs

Clinical improvement was rapidly observed, and the patient was discharged home on day 7 with maintenance dose of colchicine 1mg daily for 3 months. At 45-day follow-up, the patient remained asymptomatic, with a strict normal cardiac ultrasound and normal biologic parameters.

DISCUSSION :

Tamponade results from an excessive or rapid pericardial fluid accumulation, and it could be fatal. It is rare within the pediatric population. Cardiac tamponade is most commonly idiopathic or viral. It can also be secondary to metabolic disorders, neoplasms, trauma, or connective tissue diseases, postoperative and/or procedural, post-radiation, ischemic, and uremic effusions (4). However, a tamponade revealing a COVID-19 infection was exceptional within the current worldwide epidemiology (5–6) 6 7. Children were reported to develop lower risk critical symptoms from COVID-19 infection with a mild disease, good outcomes, less hospitalization and lower mortality rate (1,2).

The clinical presentation of COVID-19 in children is heterogeneous including a wide spectrum of clinical features. Variability in symptoms makes COVID-19 pediatric-onset challenging to identify. The published systemic reviews reported fever and cough as the most common presenting symptoms in children (1). Children with SARS-CoV-2 infection may also be asymptomatic carriers of the disease (1). Most of the reported cardiac manifestations of COVID-19 in adults include myocardial injury, myocardial dysfunction, myocardial infarction, Takotsubo cardiomyopathy, cardiogenic shock, pericardial effusion, arrhythmias, and conduction abnormalities, but these manifestations are quite rare in pediatric patients (3).

Our case is one of the first reported pediatric cases of tamponade secondary to COVID-19. To our knowledge, only a few cases of cardiac tamponade occurring in children with Covid-19 infection have yet been reported (7-8). The cardiac findings diagnosed in the pediatric population include myocarditis, myocardial dysfunction and coronary artery involvement in Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) (3).

Children who are less than one year of age or who have comorbidities including congenital heart disease, kidney disease and obesity seem to be at a risk for more severe presentations (1). It was the case of our patient who presented obesity, which may explain the severe presentation.

Viral pericarditis is usually characterized by a gradual accumulation of transudate. It can as well be due to collecting transudate, exudate or blood in the pericardium. However, hemorrhagic pericardial effusions have been less commonly associated with viral infections, except in Coxsackie virus (6). In our case, the extracted fluid was a sero-hematic. COVID-19 patients with cardiac tamponade can

develop exudative, transudative or sanguineous pericardial fluid (6) .

The pathogenesis of COVID-19 myo-pericarditis is yet unknown. Two mechanisms could be incriminated. The first mechanism consists in the fact that the heart affinity of the virus could be explained by SARS-CoV-2 S protein direct binding to human angiotensin-converting enzyme 2 present in the human heart, which allows for a cellular infection. Then, myo-pericarditis could follow a viral replication and dissemination in the blood, from day 7 up to 1 month after symptoms onset. The second mechanism involves cytokine storm triggered by an imbalanced response by type-1 and type-2 T helper cells, similarly to COVID-19 direct pulmonary lesions (9) . Coronavirus disease 2019 has mostly been diagnosed using nasal oropharyngeal swabs or blood specimens which were positive for 2019-nCoV nucleic acid using real-time, reverse transcriptase-polymerase chain reaction assays (RT-PCR).

For our patient, RT-PCR was twice negative in the pharyngeal swabs, but blood serology showed positive IgM which refers to a recent infection. Chest CT showed SARS-Covid pneumonia. Despite an inconclusive testing for COVID-19, the PE was considered as COVID-19 related due to typical COVID-19 findings at chest CT, blood serology, clinical symptoms, and epidemiological criteria.

Treating COVID-19 and its complications is still a challenge for physicians due to lack of solid evidence as guidelines regarding the pericardial effusion and tamponade due to COVID-19. Echo-guided pericardiocentesis and pericardiostomy tube may be inserted through the subxiphoid approach after anaesthetizing the skin over the subxiphoid area with 1% lidocaine infiltration. Cardiac surgeons could intervene for thick or loculated pus not amenable to tube drainage.

High-dose acetylsalicylic acid and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the mainstay of therapy for acute pericarditis. Corticosteroids are reserved for cases with a contraindication or failure of first-line therapies (4) . Obviously, the studies pose a lot of controversy concerning the interest of corticosteroids (10) .

Colchicine is a well-known and safe therapy for pericarditis. It presented interesting results in the treatment of COVID-19 pericardial effusions and affections, as suggested in ongoing prospective studies (COLCORONA NCT04322682), due to its action on NLRP3 inflammasomes and cytokine's release (4-9-10).

The use of therapeutic anticoagulation has been shown to improve prognosis in severe patients with COVID-19. In case of sanguineous cardiac tamponade (as seen in our case), the use of anticoagulation may increase the risks of hemorrhagic accidents or the relapse of the sanguineous effusion after initial drainage. However, given the

documented benefits of therapeutic anticoagulation in patients with COVID-19, particularly in patients with elevated D-dimers, it might be judicious to resume anticoagulation 12 hours postoperatively, with a high index of suspicion for re-bleeding.

For long-term prognosis, sequelae and predictors of survival in patients with Covid-19 developing transient myocarditis or cardiac tamponade remain to be observed yet. The surgical intervention and drainage of pericardial fluid in patients with COVID-19, while allowing for rapid relief from tamponade physiology, is associated with per and postoperative risk.

CONCLUSION :

Pediatricians should be vigilant and suspect COVID-19 in children who present with chest pain, dyspnea, orthopnea, pericardial effusion or tamponade. Treatment of such situations is still challenging due to the lack of treatment strategies and guidelines.

REFERENCES :

- [1] Irfan O, Muttalib, F, Tang K, Jiang L, Lassi Z. S., & Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2021, 106 (5), 440-448. doi: 10.1136/archdischild-2020-321385
- [2] Niaz T, Hope K, Fremed M, et al. Role of a Pediatric Cardiologist in the COVID-19 Pandemic. *Pediatr Cardiol*. 2021; 42(1): 19-35.. doi: 10.1007/s00246-020-02476-y
- [3] Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D; CARE Group*. The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development. *Glob Adv Health Med*. 2013 Sep;2(5):38-43. doi: 10.7453/gahmj.2013.008. PMID: 24416692; PMCID: PMC3833570.
- [4] Douchin S, Bost Bru C, Pagnier A. Péricardites aiguës de l'enfant .in *EMC Pédiatrie/Maladie infectieuse*. Volume 12,n°3 Juillet 2017. [4-071-A-50] - Doi : 10.1016/S1637-5017(17)69913-7
- [5] Hua A, O'Gallagher K, Sado D, et al. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. *Eur Heart J* 2020;41(22):2130.
- [6] Dabbagh M F, Aurora L, D'Souza P, et al. Cardiac tamponade secondary to COVID-19. *JACC Case Rep*. 2020 Jul 15;2(9):1326-1330. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.04.009
- [7] Gokalp S, Çilsal E, Yukcu B, et al. A case of a very large haemorrhagic pericardial effusion in an adolescent patient with COVID-19 infection. *Cardiol Young*. 2021 May;31(5):842-844. doi: 10.1017/S1047951120004850.

- [8] Raymond TT, Das A, Manzuri S, Ehrett, S, et al. Pediatric COVID-19 and pericarditis presenting with acute pericardial tamponade. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2020 Nov;11(6):802-804. doi: 10.1177/2150135120949455. Epub 2020 Sep 10.
- [9] Sauer F, Dagrenat C, Couppie P, Jochum G, Leddet P . Pericardial effusion in patients with COVID-19: case series. *Eur Heart J Case Rep*. 2020 Oct; 4 (F1): 1-7. doi: 10.1093/ehjcr/ytaa287
- [10] Asif T, Kassab K, Iskander F, Alyousef T. Acute Pericarditis and Cardiac Tamponade in a Patient with COVID-19: A Therapeutic Challenge. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020 May 6;7(6):001701. doi: 10.12890/2020_001701. PMID: 32523921; PMCID: PMC7279897.

Erythème polymorphe : attention aux formes sévères Erythema multiforme: beware of severe cases

Bousetta.A, Jouini.H, Jellouli.M, Gargah.T

Service de Pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie

RESUME :

L'érythème polymorphe est une affection cutanée aiguë rare. La lésion élémentaire caractéristique est une lésion en cocarde. Il est le plus souvent secondaire à une infection à Herpès simplex virus ou à *Mycoplasma pneumoniae*. La présentation est généralement bénigne, nous rapportons le cas d'un enfant de 13 ans admis pour un érythème polymorphe avec une atteinte oculaire et muqueuse sévère.

SUMMARY :

Erythema multiforme is a rare acute skin condition. The characteristic elementary lesion is a cocoon lesion. It is most often caused by Herpes simplex virus or *Mycoplasma pneumoniae* infection. The presentation is usually mild, we report the case of a 13-year-old child who was admitted for erythema multiforme with severe ocular and mucosal involvement.

INTRODUCTION :

L'érythème polymorphe (EP) est une pathologie dermatologique inflammatoire aiguë pouvant être d'origine infectieuse, immunologique ou immuno-allergique. L'atteinte peut être cutanée seulement ou cutanéomuqueuse. La pathologie est classée en EP mineur lorsqu'il y a au plus une muqueuse atteinte et en EP majeur lorsque au moins deux muqueuses sont atteintes [1]. Une forme bulleuse existe [1].

L'étiologie la plus fréquente chez l'enfant est l'origine infectieuse principalement secondaire à Herpès simplex virus (HSV) ou au *Mycoplasma pneumoniae*.

Nous rapportons le cas d'un enfant âgé de 13 ans hospitalisé pour une forme grave d'EP majeur.

OBSERVATION :

Un garçon de 13 ans, aux antécédents pathologiques d'asthme allergique depuis l'âge de 4 ans, admis pour une éruption cutanée fébrile évoluant depuis trois jours.

Le début de la symptomatologie était caractérisé par une gingivostomatite associée à une conjonctivite purulente bilatérale. Des antihistaminiques par voie orale et sous forme de collyre ont été prescrits mais sans amélioration. L'évolution était marquée par l'aggravation de l'éruption cutanée. A l'admission, une altération de l'état général était notée, ainsi qu'un amaigrissement de 2 Kg en trois jours. Une gingivostomatite associée à une chéilite érosive et crouteuse, et une conjonctivite bilatérale purulente étaient présentes.

L'examen cutané a noté une éruption cutanée non prurigineuse en cocarde avec un centre bulleux entourée par une macule érythémateuse au niveau des dos des mains et des pieds, des faces dorsales des jambes et des avant-bras, du tronc, en péri-buccal, au niveau des oreilles et au niveau des organes génitaux externes. La taille des lésions variaient de 1 cm à 5 cm (Figures 1,2).

Auteurs correspondants

Abir Bousetta ; Service de pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie - Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis - Téléphone : +21622685409 - E-mail : abir.bousetta@gmail.com
ORCID : 0000-0002-8034-2355

Hela Jouini ; Service de pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie

Manel Jellouli ; Service de pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie - Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis

Tahar Gargah ; Service de pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie - Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis



Figure 1 : Lésions d'érythème polymorphe en cocarde bulleuses



Figure 2 : Lésions en cocardes nécrotiques au niveau des membres inférieurs

Une dysurie compliquée de globe vésical a été notée par ailleurs.

Un syndrome inflammatoire biologique avec une CRP à 54 mg/L, et une hyperleucocytose à 16000/mm³ étaient présents au à la biologie.

L'examen ophtalmologique a montré une acuité visuelle conservée, une conjonctivite bilatérale purulente, sans kératite ni uvéite associée.

Une biopsie cutanée était pratiquée devant l'étendue des lésions et leur gravité ayant montré une dermatite d'interface nécrosante.

L'origine médicamenteuse a été éliminée par l'interrogatoire. Sur le plan infectieux, la PCR covid 19 était négative. Des sérologies ont été pratiquées ayant éliminé une infection récente par le *Mycoplasma pneumoniae*, *Bartonella Henselae*, ou *Chlamydia*. Les sérologies étaient positives à IgG pour l'Epstein-Barr virus (EBV), les oreillons, le virus varicelle-Zona (VZV). La sérologie de l'HSV était positive à IgM, une PCR a été également demandée et était positive. Le diagnostic d'EP majeur à HSV était retenu.

Un traitement par Aciclovir par voie générale à la dose de 15 mg/Kg/j a été débuté, associé à une corticothérapie et un antihistaminique par voie orale. Une perfusion par un cathéter central, a été également associée devant l'altération profonde de l'état général.

L'évolution était marquée par l'amélioration de la gingivostomatite au bout d'une semaine permettant l'introduction d'une alimentation initialement liquide puis semi liquide. La cicatrisation des lésions cutanées a débuté à J7 environ du début traitement antiviral (Figure 3).



Figure 3 : Evolution des lésions après 3 semaines

DISCUSSION :

L'érythème polymorphe est une pathologie rare avec une prévalence inférieure à 1% [1]. Il est plus fréquent chez l'adulte jeune, et l'atteinte de l'enfant représente 20% des cas [2].

L'atteinte muqueuse est retrouvée dans 1/3 à 2/3 des cas [3]. Son mécanisme physiopathologique est une réaction d'hypersensibilité [3]. Le diagnostic est essentiellement clinique associé à la biopsie cutanée avec immunofluorescence pour éliminer les diagnostics différentiels tels que le pemphigus [3].

La biopsie cutanée distingue deux types de lésions : un type où l'atteinte inflammatoire prédomine avec un œdème papillaire et un infiltrat inflammatoire fait de lymphocytes et d'histiocytes au niveau du derme et un second type au cours duquel prédo-

mine la nécrose de l'épiderme associé à un décollement de la jonction dermo-épidermique [3].

Les étiologies les plus fréquentes de l'EP sont les infections principalement à HSV, et au mycoplasme pneumoniae [4]. L'origine médicamenteuse a été rapportée mais reste controversée [5]. Les médicaments les plus incriminés sont les sulfamides, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les pénicillines et les antiépileptiques [6].

L'ADN de l'HSV dans les biopsies cutanées est détecté dans 42.9% des patients présentant un EP secondaire au virus [4].

D'autres étiologies ont été rapportées telles que les pathologies auto immunes comme le lupus érythémateux systémique (6). Chez l'enfant, aucune étiologie n'est identifiée dans 50% des cas [6].

Les principaux diagnostics différentiels de l'EP sont la gingivostomatite herpétique, les dermatoses bulleuses auto-immunes, l'urticaire et le syndrome de stevens johnson [6].

L'EP récidive dans 37% des cas [6], la récurrence est due à une infection par le HSV dans 23% des cas [2]. Le traitement préventif par aciclovir doit alors être indiqué dans au-delà de cinq poussées par an.

Un traitement étiologique lorsqu'une cause est identifiée (ou parfois probable) doit être institué. Mycoplasma pneumoniae justifie un traitement par azithromycine pendant 3 jours sans même attendre les résultats des examens bactériologiques. Certains proposent de traiter l'herpès par aciclovir ou Valaciclovir.

Le « traitement local » repose sur des antiseptiques sur les lésions bulleuses, des bains de bouche antiseptiques et anesthésiques. L'atteinte oculaire est prise en charge par les ophtalmologues. La cicatrisation est favorisée par l'application de vaseline sur les lèvres et de pommade à la vitamine A sur les yeux. Le « traitement général » en cas d'altération de l'état général et de refus d'alimentation observé surtout chez les plus petits, nécessite une hospitalisation pour traiter la douleur, réhydrater, voire renutrir l'enfant, de préférence à l'aide d'une sonde nasogastrique [7]. La place des corticoïdes par voie générale et des immunoglobulines intraveineuses a été discutée sans faire preuve de son efficacité. Une surveillance quotidienne est nécessaire en cas d'extension des lésions et de décollements cutanéomuqueux [8].

La protection solaire pouvait prévenir les poussées d'herpès labial et, ainsi, les poussées d'EP à la suite d'un herpès photo-induit. Elle aurait également un effet bénéfique au cours de la phase de cicatrisation.

La guérison se fait spontanément en 2 à 3 semaines pour l'EP mineur et en 4 à 6 semaines dans les formes graves, les lésions muqueuses étant toujours plus longues à cicatrifier. La guérison des lésions cutanéomuqueuses se fait sans cicatrice, avec cependant sur peau pigmentée des risques de dyschromies persistantes, séquellaires [9-10].

CONCLUSION :

L'EP est une pathologie rare chez l'enfant, plus fréquente chez l'adulte jeune de genre masculin. Il est difficile d'estimer son incidence en raison de la fréquence des formes bénignes ne nécessitant pas d'hospitalisation. Cependant, les formes sévères existent et posent à la fois un défi pour le praticien sur le plan thérapeutique et étiologique.

REFERENCES :

- [1] Larquey M, Mahé E. Érythème polymorphe postinfectieux de l'enfant. Arch Pediatr. 2016;23(11):1184-1190.
- [2] Wetter DA, Davis MDP. Recurrent erythema multiforme: clinical characteristics, etiologic associations, and treatment in a series of 48 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2007. J Am Acad Dermatol. 2010;62(1):45-53.
- [3] Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Erythema Multiforme. Clin Rev Allerg Immunol. 2018;54:177-184.
- [4] Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG. Erythema multiforme: a critical review of characteristics, diagnostic criteria and causes. J Am Acad Dermatol. 1983;8:763-75.
- [5] Traves KP, Love G, Studdiford JS. Erythema Multiforme: Recognition and Management. Am Fam Physician. 2019;100(2):82-88.
- [6] Samim F, Auluck A, Zed C, Williams PM. Erythema multiforme: a review of epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment. Dent Clin North Am. 2013;57(4):583-96.
- [7] Forman R, Koren G, Shear NH. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years' experience. Drug Saf. 2002;25:965-72.
- [8] Finan MC, Schroeter AL. Cutaneous immunofluorescence study of erythema multiforme: correlation with light microscopic patterns and etiologic agents. J Am Acad Dermatol. 1984;10:497-506.
- [9] Rizo-Potau D, Marti-Marti I, Fustà-Novell X. Erythema multiforme. Med Clin (Barc). 2021;156(10):533.
- [10] Sokumbi O, Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. Int J Dermatol. 2012;51(8):889-902.

Macrophage activation syndrome: a rare complication of multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID19

Maaloul. I ⁽¹⁾, Elleuch.B ⁽¹⁾, Chaari.M ⁽²⁾, Ben Ameer.S ⁽¹⁾, Aloulou. H ⁽¹⁾,
Kamoun.T ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Faculty of medicine of Sfax. Department of paediatrics. Hedi Chaker Hospital. Sfax.TUNISIA

⁽²⁾ Laboratory of Hematology. Hedi Chaker Hospital. Sfax.TUNISIA

ABSTRACT :

Macrophagic activation syndrome (MAS) also known as secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, is a rare and potentially fatal condition that has been described as a rare complication of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) related to COVID19. Here we report a 9-year-old-girl who presented MAS complicating MIS-C.

Key words : macrophagic activation syndrome, multisystem inflammatory syndrome in children, child, Kawasaki disease, COVID19

INTRODUCTION :

COVID-19 multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) is a potentially life-threatening condition characterized by immune dysfunction with multisystem involvement; that can occur 3 to 6 weeks after primary SARS-COV2 infection [1]. Macrophage activation syndrome (MAS), also known as secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, has been described in adults with severe acute COVID 19 infection [2], in children with Kawasaki disease (KD) which is a vasculitis that clinically overlaps MIS-C [3] and in children with MIS-C [1]. Herein, authors report a case of MIS-C complicated with MAS.

CASE REPORT :

A 9-year-old girl presented with one week history of fever accompanied by abdominal pain and vomiting. A family COVID 19 exposure was reported one month ago. On physical examination, temperature was 39°, she had tachycardia (125 beat/mn), blood pressure 90/50 mmHg, diffuse abdominal tenderness and infracentimetric cervical lymphadenopathy. A complete blood count and laboratory tests revealed pancytopenia (white blood cells: 4920/mm³, neutrophils: 980/ μ L, Hb, 9g/dL, platelets: 98000/mm³), C-reactive protein, 70mg/l, erythrocytation rate (ESR), 116 mm, aspartate aminotransferase (AST), 395 UI/l, alanineaminotransferase (ALT), 241 UI/l, natremia, 125 mmol/l, lactate dehydrogenase (LDH) elevated to 1358 u/l, ferritinemia increased to 2849 ng/ml, and triglycerides, 3 mmol/l. renal function was normal. Abdominal ultrasound showed homogeneous hepatosplenomegaly. Chest X-ray was normal. Blood culture and cytobacteriological exams were negative. Serologies for hepatitis A, B and C, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, Parvovirus B19 and HIV were negative. In view of the suspicion of MIS-C, we completed with RT PCR SARS COV2 which was negative, however, SARS-CoV-2 serology was positive with presence of Ig M and IgG. D-Dimers were elevated 4911 ng/ml. The echocardiogram was normal. We also suspected MAS; bone marrow aspiration was performed showing the presence of numerous images of hemophagocytosis (Fig 1).

Corresponding author :

Ines Maaloul ; department of pediatrics, Hedi Chaker Hospital. El Ain street 0,5 Km SFAX.TUNISIA
Email: maaloul.ines2010@gmail.com

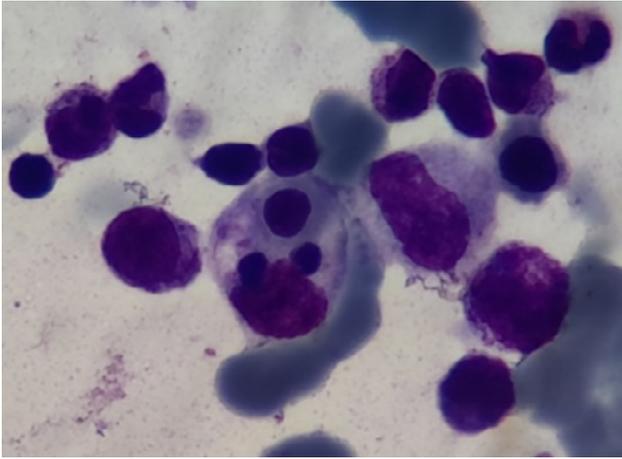


Figure 1 : Bone marrow aspiration showing macrophage (arrow) phagocytosing erythroblasts.

Treatment was started with intravenous immunoglobulins (IGIV) (2g/kg/day), acetylsalicylic acid (3mg/kg/day) and intravenous methylprednisolone (2mg/kg) with resolution of fever. Digestive symptoms disappeared after 4 days. All biological disorders totally disappeared after one month. The follow up was 5 months.

DISCUSSION :

Authors describe a rare association of MIS-C and MAS in a previously healthy child. To the best of our knowledge, this association was described in the literature in three studies. In a prospective study [1], published in 2021, eight of 19 (42%) patients with MIS-C fully satisfied 2016 MAS criteria [4]. In two previous studies published in 2020, MAS was reported in 30 (25%) among 118 children included in these studies [5,6].

Our patient fulfilled WHO criteria of MIS-C [7]. In fact, she presented fever for more than 3 days, abdominal pain, elevated inflammatory markers, elevated D Dimer and SARS COV 2 exposure with positive serology; she also satisfied 2016 MAS criteria (prolonged fever, hepatosplenomegaly in the abdominal ultrasound, high ferritin level, pancytopenia and hemophagocytic images in bone marrow aspiration).

Multisystem inflammatory syndrome in children related to SARS Cov2 was initially described in the UK in April 2020 [8], it's a severe post-infectious complication that can occur 3 to 6 weeks after a typically mild or asymptomatic SARCOV2 infection [1]. It was initially described as Kawasaki like disease or pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-Cov2 (PIMS-TS) and became known as MIS-C in the USA. Our patient probably contracted SARS-COV2 infection one month ago and was asymptomatic.

MIS-C has been characterized as the presentation of a child with high, persistent fever with elevated inflammatory markers (C reactive protein and ESR) and evidence of single or multiorgan system dysfunction [2] especially cardiac dysfunction. Biological findings can include lymphopenia, high D dimer

levels, high ferritin levels, high LDH, high transaminase levels and elevated cardiac biomarkers.

The characteristic of this syndrome resembles those of Kawasaki disease which is a vasculitis that can lead to coronary artery abnormalities (persistent fever, exanthema, chelitis, conjunctivitis, cervical lymphadenopathy, changes in the extremities and cardiac involvement). KD complicated with MAS had been reported in a systematic review, which identified 67 child with KD and MAS [3]

There is also a significant overlap between features reported in MIS-C and those included in MAS diagnostic criteria (persistent high fever, high serum ferritin levels, elevated liver enzymes, cytopenia); some authors considered that MIS-C is consistent with KD with subsequent MAS [9].

The pathophysiology of MAS in MIS-C remains poorly understood. A review has suggested that the hyperinflammatory syndrome associated with COVID19 may have a significant pathogenic overlap with viral induced HLH (macrophagic activation, release of high levels of circulating cytokines and impairment of NK cells and CD8+ cells) [10]

The mainstay of treatment of MAS with MIS-C is the same which was recommended for MIS-C; it consists on administration of IGIV, antiplatelet therapy and steroids.

CONCLUSION :

The recently described hyperinflammatory syndrome related with COVID 19 can be associated with MAS. In the presence of cytopenia, and other MAS criteria, macrophage activation syndrome must be considered in children with MIS-C and, a prompt treatment must be initiated. Delaying treatment may impact clinical outcome in children with MAS complicating MIS-C.

CONFLICT OF INTEREST :

Authors declare no conflict of interest

ABBREVIATIONS :

COVID 19: coronavirus disease 2019

HLH: Hemophagocytic lymphohistiosis

HIV: Human immunodeficiency disease

KD: Kawasaki Disease

LDH: lactate deshydrogenase

MIS-C: multisystem inflammatory syndrome in children

MAS : macrophage activation syndrome

NK : Natural Killer

PIMS-TS: Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome temporally associated with SARS-Cov2

SARS Cov2: severe acute respiratory syndrome coronavirus

IGIV: intravenous immunoglobulin

RT PCR: Real Time Polymerase Chain Reaction

WHO: World Health Organization

REFERENCES :

- [1] Rodriguez-Smith JJ, Verweyen EL, Clay MG and al. Inflammatory biomarkers in COVID 19-associated multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease and macrophage activation syndrome: a cohort study. *Lancet Reumatol* 2021;3:574-84
- [2] Retamozo S, Brito-Zeron P, Siso-Almirall A, Flores-Chavez A, Sotos-Cardenas MJ, Ramos-Casals M. Hemophagocytis syndrome and COVID-19. *Clin Rheumatol*(2021) 40:1233-1244.
- [3] Garcia-Pavon S, Yamazaki-Nakashimada MA, Baez M, Borjas-Aguilar KL, Murata C. Kawasaki disease complicated with macrophage activation syndrome: A systematic review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017;39 (6):445-451.
- [4] Ravelli A, Minoia F, Davi S et al. 2016 classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis : a European league against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology. International Trials Organisation collaborative initiative . *Arthritis Rheumatol* 2016;68:566-76
- [5] Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, Bonanomi E, D'Antiga L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV 2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*385:1771-1778
- [6] Belot A, Antona D, Renolleau S et al (2020), SARS-COV 2 related paediatric inflammatory multisystem syndrome an epidemiological study , France , 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill* 25:2001010
- [7] World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: scientific brief, 15 May 2020 [Internet]. World Health Organization; 2020 . Report No.: WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Multisystem_Syndrome_Children /2020.1. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332095>
- [8] RCPCH Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID 19. Royal college of paediatrics and child health . <http://www.rcph.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID19-paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>.
- [9] Loomba AS, Villarreal AG, Flores S. COVID 19 and hyperinflammatory syndrome in children : Kawasaki Disease with macrophage activation syndrome in Disguise? . *Cureus*. 2020 Aug 1;12(8): e9515.
- [10] Gustin JN, Jones D. Immunopathology of hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol* 2020;191:4-17.

Case report : practical management of hepatopathy in Turner syndrome

A propos d'un cas : Prise en charge pratique de l'hépatopathie au cours du syndrome de Turner

**Hadj Kacem.F^(1,2), Trimeche.O^(1,3), Saafi.W^(1,3), Belaabed..W^(1,3)
Elleuch.M^(1,2), Ben Salah. D^(1,2), Mnif. F^(1,2), Charfi. N^(1,2), Rekik. N^(1,2), Mnif M^(1,2),
Abid. M^(1,2)**

⁽¹⁾ Hôpital Hedi Chaker, service d'endocrinologie, 3027, Sfax, Tunisie

⁽²⁾ Université de Sfax, Faculté de médecine de Sfax, 3027, Sfax, Tunisie

⁽³⁾ Université de Monastir, Faculté de médecine de Monastir, 5000, Tunisie

ABSTRACT :

Turner syndrome (TS) is a genetic disease attributable to the complete or partial absence of one X chromosome in a female individual. Hepatic disturbances are commonly encountered in TS and yet their pathophysiological mechanisms as well as their management are to be ascertained. Herein, we report a case of a 10-year-old patient with TS, who had cytolysis and cholestasis. Etiological assessment was negative. She was treated with hormonal replacement therapy. Despite this, her liver enzymes remained elevated. Ursodesoxycholic acid was thus administered. The evolution was marked by the normalization of her biological tests. This case raises intriguing points of discussion: pathophysiology and management of the hepatic derangements found in TS.

Key words : Turner Syndrome, Liver diseases, pathophysiology, estrogen replacement therapy

RÉSUMÉ :

Le syndrome de Turner est une pathologie génétique rare due à l'absence totale ou partielle d'un chromosome X chez un sujet de sexe féminin. Il englobe un large éventail d'atteintes, dominées par le syndrome dysmorphique, le retard de croissance ainsi que l'insuffisance ovarienne primitive. Parmi les pathologies associées à ce syndrome, on trouve l'hépatopathie. Nous rapportons le cas d'une patiente ayant un syndrome de Turner et qui s'est présentée avec une atteinte hépatique : cholestase et cytolysé hépatique. Nous discutons à travers ce cas, les différents mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse de l'atteinte hépatique associée au ST ainsi que sa prise en charge.

Mots clés : syndrome de Turner, affections hépatiques, pathophysologie, hormonothérapie oestrogénique substitutive

INTRODUCTION :

Turner syndrome (TS) is a genetic disease attributable to the complete or partial absence of an X chromosome in female individuals. It is characterized by the association of short stature, hypergonadotropic hypogonadism and dysmorphic features as well as a higher incidence of autoimmune and metabolic diseases. Additionally, hepatic disturbances are often found in TS [1]. However, gaps remain in our comprehension of the underlying pathophysiological mechanisms of this latter manifestation of TS.

Through this case report, we aim to discuss the etiopathogenesis relating X chromosomal abnormalities and hepatic disorders along with its management.

Auteurs correspondants

Oumeyma Trimeche ; Trimeche.oumeymaa@gmail.com

CASE REPORT :

A 10-year-old girl was referred to our Endocrinology Department for short stature. She was the offspring of a non-consanguineous marriage. Her past medical as well as her family history was unremarkable. She had a body weight of 24 kg, a height of 118 cm (-3 standard deviations) and a body mass index of 20.54 kg/m². Physical examination also revealed a minor dysmorphic syndrome associating short neck, pigmented naevi and short fourth metacarpal. She had a female phenotype with underdeveloped external genitalia (Tanner stage I). She also presented an alopecia universalis. Hormonal investigations unveiled a hypergonadotropic hypogonadism demonstrated by high levels of FSH (181.4 mIU/ml), LH (41mIU/ml) and low estradiol level (9 pg/ml). Pelvic ultrasonography showed a hypoplastic uterus and absence of the ovaries. Cytogenetic testing confirmed the diagnosis of TS showing a monosomy of the X chromosome. Fluorescence in situ hybridization analysis identified a small ring X chromosome that was found in all examined cells, therefore confirming the karyotype of 45, X, r(X) (Figure1).

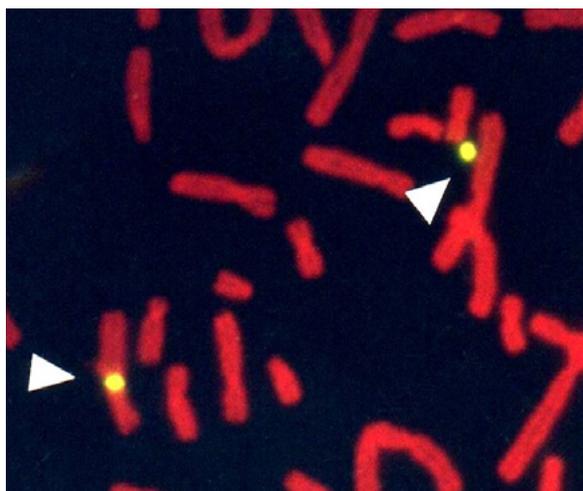


Figure 1 : FISH analysis showing hybridization of X chromosome probe to normal X and a small ring X in a 46, X, r(X) metaphase

Hematological and biochemical assessment were normal except for Aspartate aminotransferase (AST), Alanine aminotransferase (ALT) and Alkaline phosphatase (AP), that were elevated (107 IU/l > 45 IU/l), (87 IU/l > 45 IU/l) and (819 IU/l > 200 IU/l), respectively. In contrast, γ -Glutamyl transferase and serum bilirubin levels were normal. Regarding the etiology of the disturbed liver function, we first ruled out hepatotoxic medications and alcohol consumption. An abdominal ultrasound excluded the diagnosis of vesicular lithiasis and showed a normal liver morphology. Viral hepatitis serologies were negative, thus eliminating this diagnosis. Furthermore, negative anti-mitochondrial, anti-smooth muscle and anti-Liver and kidney microsome (anti LKM1) antibodies dismissed

autoimmune hepatitis. Wilson disease and alpha-1 anti-trypsin deficiency were also eliminated since clinical findings were inconsistent with these pathologies.

Aiming to promote her growth, the patient was given somatropin at a dose of 1 IU / kg / week at a chronological age of 10 years and a bone age of 8 years, which resulted in a significant gain of 30 cm in stature, after a duration of 7 years.

After attaining a bone age of 14 years, a low dose estrogen therapy was started, administered transdermally. The evolution of the hepatic enzymes was marked by their high fluctuation.

The persistence of the altered liver function led us to the use of Ursodeoxycholic acid therapy 250 mg twice a day, while continuing the estrogen replacement therapy. Consequently, a substantial improvement in her liver function was noted after one month as clarified in table 1. The patient was thereafter lost to follow-up.

Table 1 : Evolution of the liver function test before and after the administration of Ursodeoxycholic

Liver function tests	Before Ursodeoxycholic acid therapy	After Ursodeoxycholic acid therapy
AST (IU/L)	107	22
ALT (IU/L)	87	24
AP (IU/L)	819	270

DISCUSSION :

TS encompasses a wide range of clinical features comprising short stature, dysmorphic phenotype and premature ovarian insufficiency. Another very common finding often seen in TS is liver function abnormalities that can be detected in 20 to 80 % of cases [1]. From an epidemiological perspective, liver impairment is more frequently encountered in older patients with TS, with an increasing incidence of 3.4 % per year [2] [3].

Hepatic involvement in patients with turner TS is often asymptomatic and thus the frequent incidental detection of this anomaly on biological exams. Rarely, this condition precedes the diagnosis of TS and therefore leads to its diagnosis [4]. The histopathological findings reported in patients with TS include: minor histological alterations, biliary abnormalities, nodular regenerative hyperplasia, steatohepatitis, cirrhosis and steatosis; the latter feature being the most frequently encountered [2].

Regarding its etiology, non-alcoholic fatty liver disease is the most incriminated in the genesis of liver disturbances in patients with TS. In fact, TS subjects are more prone to develop overweight, insulin resistance and metabolic syndrome than normal individuals [1]. El-Mansoury et al conducted a 5-year longitudinal study, in which they demonstrated that elevated total cholesterol correlated significantly with elevated liver enzymes [3], and therefore cor-

roborating this hypothesis. These metabolic abnormalities are ascribable to estrogen deficiency [9]. Additionally, vascular abnormalities seem to play a pivotal role in the hepatic derangement found in TS. Susceptibility to thrombosis [10], venous malformations and vascular thickening could lead to hepatic microcirculatory defects and thus local hypoxia and compensatory hyperplasia, resulting in nodular regenerative hyperplasia and focal nodular hyperplasia [10] [11] [4].

Biliary diseases such as primary biliary cirrhosis, bile duct paucity and biliary atresia have been outlined in previous reports within the context of TS. Inflammatory bowel diseases, which represent a risk factor of primary sclerosing cholangitis (PSC), are over delineated in TS, explaining partially the frequency of biliary lesions. The particularity of PSC in TS is the predominant intrahepatic lesions as opposed to the involvement of extrahepatic ducts in patients without TS [12].

Autoimmunity is thought to be also involved in the liver dysfunction associated with TS, albeit modestly, mainly through autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis. Conversely, specific liver antibodies (anti liver kidney, anti-mitochondrial and anti-smooth muscle) were not more frequently observed in TS [13].

Hepatotoxicity of estrogens has been incriminated in the development of liver function alterations in women with TS. However, this hypothesis has been invalidated by several research that proved that liver disturbances can be present even in girls who were not treated with estrogen therapy. Moreover, hormonal replacement therapy proved to have a beneficial effect on liver enzymes as demonstrated by several studies. Given these facts, its actually recommended to continue treatment with estrogen therapy in patients with liver biochemical abnormalities [1].

Overall, the hepatic abnormalities seen in TS are multifactorial involving metabolic syndrome, vasculopathy, biliary lesions, autoimmune predisposition and estrogen deficiency.

Otherwise, Ursodesoxycholic acid is a potent drug, commonly used in liver diseases. In fact, it protects the impaired cholangiocytes from the toxic effect of bile acids, stimulates the secretion of bile and hampers the apoptosis of hepatocytes, thus it halts the progression of liver disease. It's also indicated in the treatment of cholestasis in TS [15]. In our case, it resulted in the resolution of the liver function impairment.

Relating to the spontaneous evolution of liver enzymes, they tend to rarely revert to normal [1], as was the case of our patient. Intriguingly, the risk of developing cirrhosis in TS is six times more important than the general population, imputable mainly to estrogen deficiency and hypoxia which is consequential to the vascular malformations in TS such as coarctation of the aorta [12]. Accordingly, recent recommendations endorse the systematic screening

for abnormal hepatic function yearly in patients with TS after the age of six. Hepatic ultrasound and transient elastography in patients is indicated in patients with persistently elevated liver enzymes [1].

CONCLUSION :

Hepatic derangement is frequent in TS. However, differential diagnosis should be ruled out before retaining TS as it's etiology. Many factors have been incriminated in the genesis of this abnormality; nevertheless, metabolic syndrome seems to be the main player. Estrogen treatment should be continued as it's cessation can be detrimental to these patients' health. Ursodesoxycholic acid may be helpful. A long-term follow-up is required to detect in time rare, but serious complications of liver disease such as cirrhosis.

REFERENCES :

- [1] Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 1 sept 2017;177(3):G1-70.
- [2] Larizza D, Locatelli M, Vitali L, Viganò C, Calcaterra V, Tinelli C, et al. Serum liver enzymes in Turner syndrome. *Eur J Pediatr.* mars 2000;159(3):143-8.
- [3] El-Mansoury M, Berntorp K, Bryman I, Hanson C, Innala E, Karlsson A, et al. Elevated liver enzymes in Turner syndrome during a 5-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf).* mars 2008;68(3):485-90.
- [4] Roulot D. Liver involvement in Turner syndrome. *Liver Int.* 2013;33(1):24-30.
- [5] Allybocus ZA, Wang C, Shi Hr, Wu Qh. Endocrinopathies and cardiopathies in patients with Turner syndrome. *Climacteric.* 2 nov 2018;21(6):536-41.
- [6] Jobe S, Donohoue P, Di Paola J. Deep venous thrombosis and Turner syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol.* avr 2004;26(4):272.
- [7] Shedeed SA. Portal vein thrombosis in a patient with Turner's syndrome: a case report. *Arab J Gastroenterol Off Publ Pan-Arab Assoc Gastroenterol.* mars 2012;13(1):28-30.
- [8] Lee MC, Conway GS. Liver dysfunction in Turner syndrome and its relationship to exogenous oestrogen. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* oct 2013;25(10):1141-5.
- [9] Koulouri O, Ostberg J, Conway GS. Liver dysfunction in Turner's syndrome: prevalence, natural history and effect of exogenous oestrogen. *Clin Endocrinol (Oxf).* août 2008;69(2):306-10.

- [10] Paumgartner G, Beuers U. Mechanisms of action and therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease. *Clin Liver Dis.* févr 2004;8(1):67-81, vi.
- [11] Fiot E, Alauze B, Donadille B, Samara-Boustani D, Houang M, De Filippo G, et al. Turner syndrome: French National Diagnosis and Care Protocol (NDCP; National Diagnosis and Care Protocol). *Orphanet J Rare Dis.* 12 juill 2022;17(Suppl 1):261.



Revue Maghrébine de Pédiatrie

Instructions aux auteurs : Edition de janvier 2016

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

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

Règles de publication :

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

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

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

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

Soumission du manuscrit :

Par email : cnejia.pers@gmail.com

Joindre en pièces attachées :

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

Présentation générale des articles:

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

Le manuscrit se compose des éléments décrits ci-dessous :

Page de titre : elle doit comporter ;

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

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

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

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

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

Résumé et mots clés :

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

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

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

Recommandations pour la pratique clinique :

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

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

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

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

Premier article : question

Deuxième article : réponse

Mise au point : 18 pages et 50 références

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

Références :

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

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

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

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

Exemples de références :

Article de périodique classique :

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

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

Ouvrage :

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

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

Chapitre issu d'un ouvrage collectif :

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

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

Conférence de consensus ou une recommandation

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

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

Référence consultable sous format électronique:

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

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

Tableaux :

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

Illustrations :

Les figures (graphiques ou photographies) doivent être numérotées en 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



