



Revue Maghrébine de

Pédiatrie

المجلة المغربية لطب الأطفال

Numéro 30 | Revue Trimestrielle | Avril / Juin 2023

- **Mise au point**
Diagnostic et prise en charge de la maladie de Wilson chez l'enfant : Quoi de neuf ?
- **Articles originaux**
- **Faits cliniques**



Revue Maghrébine de
Pédiatrie
المجلة المغاربية لطب الأطفال

Directeur de la rédaction

Dr. Khaled Mnif

Rédacteurs en chef

Dr Sonia Mazigh Mrad, Dr Jihene Bouguila

Comité de rédaction

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

Secrétariat de la rédaction

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

Site de la STP

www.stpediatrie.com

Périodicité de la revue

Trimestrielle

Conception et réalisation

OREA

Mise au point

- Diagnostic et prise en charge de la maladie de Wilson chez l'enfant : Quoi de neuf ?
Ben Rabeh. R, Bouyahia. O, Missaoui. N, Yahyaoui. S, Atitallah. S, Mazigh. S, Boukthir. S7

Articles originaux

- Déshydratation hypernatrémique chez le nouveau-né allaité au sein Une série de 11 nouveau-nés tunisiens
 Hypernatremic Dehydration in Breastfed Newborns: A Study of 11 Tunisian Infants
Barbaria. W, Landolsi. H, Ferchichi. L, Khemakhem. M, Chelly. I, Khamessi. I 15
- Le statut vitaminique D chez l'enfant asthmatique
 Vitamin D status in asthmatic children
Khalsi. F, Ben Romdhan. M, Briki. I, Kbaier. S, Hammouda. S, Belhadj. I, Boussetta. K 19
- Clinical Characteristics and Treatment Response of Childhood Lichen Planus: Insights from a Tunisian Study
Khamassi. I, Barbaria. W, Zribi. H, Ben Osman. A 26
- Etude des connaissances et des pratiques des mères ayant des enfants atteints de la maladie coéliqua
Hamouda. S, Trabelsi. I, Gouja. M, Ben Romdhane. M, Ben Lakhal. A, Lahmer. L, Khalsi. F, Boussetta. K 30

Faits cliniques

- Que peut révéler une puberté précoce associée à une petite taille ?
Hamouda. S, Trabelsi. I, Gouja. M, Ben Romdhane. M, Ben Lakhal. A, Lahmer. L, Khalsi. F, Boussetta. K 36
- Une polyradiculoneuropathie aiguë révélant une neuroborréliose
 Neuroborreliosis revealed by acute polyradiculoneuropathy 39
Missaoui. N, Ben Rabeh. R, Hassine. F, Ben Salah. F, Atitallah. S, Assidi. M, Yahiaoui. S, Bouyahia. O, Mazigh. S, Boukthir. S
- Life-Threatening Presentation of Kikuchi-Fujimoto Disease in a 5-month-old infant 42
Kolsi. R, Bessghaier. W, Belhaj. R, Maaloul. I, Ben Ameer. S, Kmiha. S, Kammoun. T, Charffedine. I
- Pentalogie de Cantrell : rapport d'un cas grave, mortelle au centre hospitalier universitaire de Bouaké (Côte d'Ivoire)
 Cantrell pentalogy: report of a severe, fatal case in Bouaké (Côte d'Ivoire) 46
Kouadio Richard. A, Christelle. A, Leioh. A, Gnantin. S, Alexise. A, Kouadio Vincent. A
- Unilateral Congenital Upper Eyelid Eversion in a Neonate: A case report 49
Atitallah. S, Ben Ayed. M, Ben Rabeh. R, Missaoui. N, Yahyaoui. S, Bouyahia. O, Mazigh. S, Boukthir. S

Lu pour vous

- Essai randomisé pragmatique des corticostéroïdes et de l'épinéphrine inhalée pour la bronchiolite en milieu de réanimation 59
Daya. A, Thabet. F, Chouchane. S



Diagnostic et prise en charge de la maladie de Wilson chez l'enfant : Quoi de neuf ?

Diagnosis and management of Wilson's disease in children: What's new?

Ben Rabeh. R ^(1,2), Bouyahia. O ^(1,2), Missaoui. N ^(1,2), Yahyaoui. S ^(1,2), Atitallaha. S ^(1,2), Mazigh. S ^(1,2), Boukthir. S ^(1,2)

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

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

RÉSUMÉ

La maladie de Wilson (MW) est une maladie autosomique récessive causée par des mutations du gène ATP7B. L'ATP7B code une enzyme appelée ATPase transporteuse transmembranaire du cuivre, qui est essentielle à l'incorporation du cuivre dans la céruloplasmine et à l'excrétion du cuivre dans la bile. Un déficit ou un dysfonctionnement de cette enzyme entraîne une accumulation progressive de cuivre dans plusieurs organes, en particulier dans le foie, le système nerveux, les cornées, les reins et le cœur. Les enfants atteints de MW peuvent présenter une atteinte hépatique asymptomatique, une cirrhose ou une insuffisance hépatique aiguë, avec ou sans symptômes neuropsychiatriques. Environ 20 à 30 % des patients atteints de MW présentent une insuffisance hépatique aiguë. Bien que les tests génétiques sont devenus un outil de diagnostic pertinent pour la MW, le diagnostic reste basé à la fois sur les données cliniques et biologiques. Les objectifs du traitement sont de réduire les taux de cuivre et d'empêcher son accumulation dans le foie et d'autres organes, en particulier dans le système nerveux central. La transplantation hépatique dans la MW est une option salvatrice pour les patients présentant une insuffisance hépatique et une encéphalopathie. Pour les patients atteints de MW traités par des agents chélateurs, l'adhésion au traitement est essentielle pour un succès à long terme.

Mots clés : Insuffisance hépatique aiguë, Cirrhose, Métabolisme du cuivre, Transplantation hépatique, Maladie de Wilson

ABSTRACT

Wilson disease (WD) is an autosomal recessive disorder caused by mutations in the ATP7B gene. ATP7B encodes an enzyme called the copper transmembrane transporter ATPase, which is essential for the incorporation of copper into ceruloplasmin and the excretion of copper into the bile. Deficiency or dysfunction of this enzyme leads to progressive accumulation of copper in multiple organs, particularly in the liver, nervous system, corneas, kidneys, and heart. Children with WD may present with asymptomatic liver injury, cirrhosis, or acute liver failure, with or without neuropsychiatric symptoms. Approximately 20–30% of patients with WD present with acute liver failure. Although genetic testing has become a relevant diagnostic tool for WD, diagnosis remains based on both clinical and laboratory data. The goals of treatment are to reduce copper levels and prevent its accumulation in the liver and other organs, particularly the central nervous system. Liver transplantation in WM is a life-saving option for patients with liver failure and encephalopathy. For WM patients treated with chelating agents, adherence to treatment is essential for long-term success.

Key words : Acute liver failure, Cirrhosis, Copper metabolism, Liver transplantation, Wilson's disease

Introduction

La maladie de Wilson ou dégénérescence hépatolenticulaire est une maladie génétique de transmission autosomique récessive [1] La maladie de Wilson résulte d'une mutation du gène ATP7B, lo-

calisé sur le bras long du chromosome 13 (13q14.3). Ce gène code une protéine ATPase qui joue le rôle de transporteur transmembranaire de cuivre et qui est essentielle à l'incorporation du cuivre dans la céruloplasmine et à l'excrétion du cuivre dans la

Auteur correspondant :

Pr. Rania Ben Rabeh : N°14 Rue Hédi Nouira, 1001, Tunis – Tunisie

raniabenrabeh@gmail.com

tel : (+216) 52 85 70 24

bile. Le déficit de cette enzyme entraîne une accumulation progressive de cuivre dans plusieurs organes, en particulier dans le foie, le système nerveux, les cornées, les reins et le cœur [1,2]. Le diagnostic de maladie de Wilson est difficile à établir du fait de l'hétérogénéité des signes cliniques et du manque de spécificité des paramètres biologiques. Néanmoins, fait rare pour une maladie génétique, il existe un traitement efficace utilisant des molécules ayant un pouvoir chélateur du cuivre ou inhibant son absorption digestive [2]. Le cuivre échangeable est un nouveau dosage de cuivre libre qui aide au diagnostic et au dépistage familial de la maladie de Wilson [3]. Les enfants atteints de la maladie de Wilson peuvent présenter une maladie hépatique asymptomatique, une cirrhose ou une insuffisance hépatique aiguë, avec ou sans symptômes neurologiques et psychiatriques. Environ 20 à 30% des patients atteints de la maladie de Wilson se présentent avec une insuffisance hépatique aiguë, tandis que la plupart des autres patients se présentent avec une hépatite chronique progressive ou une cirrhose [4]. La majorité des patients atteints de la maladie de Wilson présentent un dysfonctionnement hépatique au cours de la première décennie de vie. Les manifestations neuropsychiatriques sont souvent observées au cours de la troisième ou quatrième décennie de vie. Le pronostic hépatique sous traitement est excellent en cas de diagnostic précoce et le pronostic neurologique est dépendant de la gravité de l'atteinte au moment du diagnostic.

Physiopathologie

Le cuivre est toxique sous forme libre. Il est présent dans l'organisme lié aux protéines plasmatiques (céruloplasmine, albumine) ou des protéines tissulaires [1]. Le cuivre est oligoélément indispensable. Il joue le rôle de coenzyme pour de nombreuses métalloprotéines (cytochrome oxydase, ATP7B et ATP7A ...). Il intervient dans l'excrétion cellulaire du fer, la production de l'ATP, la formation du tissu conjonctif (peau, artères) et la synthèse de mélanine. Il a également une action anti-oxydante (hématies, cerveau, hépatocytes). Environ 25 à 50 % du cuivre alimentaire sont absorbés au niveau gastrique et intestinal. Son passage dans le système-porte fait intervenir le transporteur ATP7A ou ATPase Menkes, codé par le chromosome X. Il est acheminé vers le foie via le système porte après liaison à des protéines et de faibles poids moléculaires [1,5]. Au niveau hépatique, le cuivre est capté au pôle basal de l'hépatocyte par le transporteur hCTR1. Dans l'hépatocyte le cuivre est pris en charge par une molécule chaperonne, la protéine Atox1, partenaire cytosolique spécifique du transporteur l'ATP7B [5,6]. Ce transporteur ATP7B a été mis en évidence dans le foie, le système nerveux et le rein. La quantité de cuivre intrahépatique régule la localisation intracellulaire de l'ATP7B. L'ATP7B normalement phosphorylée, localisée dans l'appareil de Golgi, incorpore le cuivre dans l'apocéruloplasmine pour former l'holo-

céruloplasmine [5]. Lorsque les concentrations de cuivre intracellulaire augmentent, une hyper phosphorylation de l'ATP7B intervient, à l'origine d'une délocalisation de la protéine qui migre du Golgi vers le compartiment cytoplasmique permettant ainsi l'excrétion du cuivre dans la bile (Figure 1).

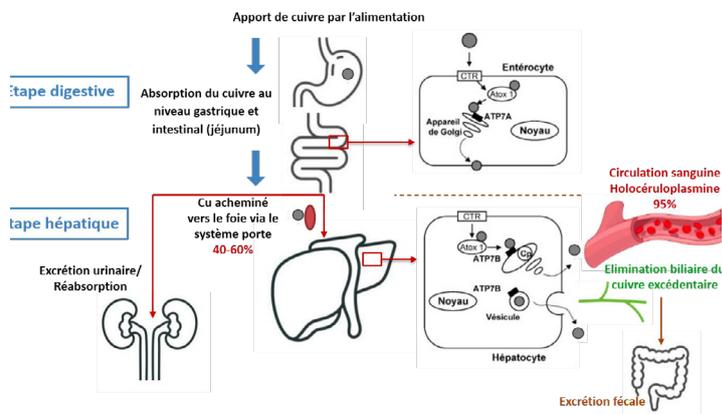


Figure 1: Schéma du métabolisme du cuivre

Le déficit en ATP7B caractérise la maladie de Wilson et il est à l'origine d'une surcharge en cuivre que l'hépatocyte ne peut pas évacuer vers la bile. Ce cuivre excédentaire s'accumule dans le foie, lié à la métallothionéine (protéine de stockage), et sous forme libre. Il n'est plus incorporé dans l'apocéruloplasmine, ce qui entraîne une diminution de la concentration de la céruloplasmine sérique ou holocéruloplasmine [5-7]. La surcharge du cuivre peut se poursuivre de nombreuses années avant l'apparition des premiers symptômes cliniques. Cette accumulation intéresse initialement le foie. La libération de cuivre libre dans la circulation générale est secondairement responsable des atteintes extra hépatiques [7].

Génétique

Les mutations décrites du gène ATP7B sont des mutations faux-sens (mutation ponctuelle dans laquelle un nucléotide d'un codon est changé, induisant le changement de l'acide aminé associé) et non-sens (une mutation ponctuelle dans laquelle un nucléotide d'un codon est changé, induisant le remplacement d'un codon codant un acide aminé par un codon-stop. La protéine résultante est tronquée). Les patients peuvent être soit homozygotes pour une mutation, soit hétérozygotes composites. Plus de 700 mutations ont été identifiées comme étant à l'origine de la maladie de Wilson [8]. La mutation faux-sens H1069Q est la plus répandue (50 à 80 %) dans la population européenne et américaine [8] tandis que la mutation R778L est plus courante (14 à 49 %) dans les pays d'Extrême-Orient [9,10].

Présentation clinique

La maladie de Wilson chez les enfants peut se manifester à tout âge, l'âge médian étant de 13 ans [7,11]. Cependant, la maladie symptomatique est exceptionnelle avant l'âge de 3 ans [7,24]. Les manifestations hépatiques sont plus fréquentes chez

les enfants, bien que certains (4 à 6 %) puissent présenter des symptômes neurologiques subtils. Les formes neurologiques se révèlent en moyenne vers 20 ans [5]. Dans la majorité des cas, les symptômes de la MW apparaissent entre 5 et 35 ans

► Manifestations hépatiques

L'atteinte hépatique peut prendre toutes les formes, de l'absence de symptômes à une cirrhose, voire à une hépatite fulminante. L'atteinte hépatique asymptomatique peut être découverte fortuitement à l'occasion d'un bilan biologique ou radiologique de routine révélant une élévation des enzymes hépatiques ou des résultats anormaux à l'échographie hépatique [13]. L'atteinte hépatique peut être révélée par une hépatite aiguë, une hépatite chronique, une cirrhose compensée ou décompensée voire une insuffisance hépatique aiguë [1]. L'insuffisance hépatique aiguë est définie comme une situation de détresse multisystémique avec perte rapide des fonctions de synthèse hépatique chez un enfant sans maladie antérieure connue du foie, associée à une coagulopathie non corrigée par l'administration de vitamine K, avec un International Normalized Ratio (INR) $\geq 1,5$ ou un taux de prothrombine TP < 50 % en présence d'une encéphalopathie ou un INR ≥ 2 ou TP < 30 % en l'absence d'encéphalopathie [14]. Les caractéristiques qui permettent de distinguer la maladie de Wilson des autres causes de l'insuffisance hépatique aiguë sont l'élévation modérée des enzymes hépatiques (AST/ALT), une bilirubinémie totale élevée et un faible taux de phosphatase alcaline [5,7]. L'hémolyse associée due au cuivre libre pourrait conduire à une bilirubinémie totale élevée [1].

► Manifestations neuropsychiatriques

Les symptômes neuropsychiatriques sont rarement observés chez les enfants, en particulier chez ceux de moins de 10 ans. Cependant, 5 à 15 % des enfants présentant des manifestations hépatiques peuvent également présenter des symptômes neurologiques [5,15]. Les premiers symptômes des formes neurologiques apparaissent généralement progressivement sur quelques semaines à quelques mois. Ces symptômes comprennent une incoordination (par exemple, une détérioration de l'écriture manuscrite - dysgraphie), une dystonie, des anomalies de la mimique, une baisse des performances scolaires, une déficience cognitive légère telle (la mémoire de travail), des difficultés de langage, une dysarthrie, une hypersalivation occasionnant un bavage, une maladresse inhabituelle ou un tremblement postural et/ou intentionnel (ataxie cérébelleuse) [1]. Les symptômes psychiatriques peuvent varier des problèmes de comportement et de personnalité (agressivité et impulsivité), aux troubles de l'humeur (dépression, anxiété et bipolarité) jusqu'à la psychose [16].

► Autres manifestations

L'anneau péri-cornéen de Kayser-Fleischer est objectivé par un examen oculaire à la lampe à fente.

Il reflète la surcharge en cuivre de la membrane de Descemet. Il constitue un élément fondamental du diagnostic. Cet examen a une bonne sensibilité puisqu'il est presque toujours présent dans les formes neurologiques (plus de 95 % des patients), et dans 52 % des atteintes hépatiques tout âge confondu mais seulement dans 31% des formes hépatiques de l'enfant [17]. La maladie peut également comporter des manifestations hématologiques, rénales, Ostéoarticulaires et cardiaques. Ces manifestations peuvent être de découverte fortuite et révéler la maladie (Tableau 1).

Tableau 1: Manifestations cliniques de la maladie de Wilson chez l'enfant

Manifestation clinique	Signes cliniques	Age de début	Prévalence
Hépatiques	Augmentation des transaminases	> 2 ans	60% - 70%
	Hépatite aiguë		
	Hépatomégalie		
	Stéatose hépatique		
	Insuffisance hépatique aiguë avec hémolyse		
	Hypertension portale : varices œsophagiennes, splénomégalie,		
	Cirrhose décompensée avec ascite		
Neuropsychiatriques	Dysarthrie	> 10 - 15 ans	20%
	Dysphagie, salivation excessive		
	Changement d'humeur : dépression, irritabilité		
	Incoordination (par exemple, détérioration de l'écriture manuscrite)		
	Baisse des performances scolaires		
	Tremblements de repos et d'intention		
	Troubles de la marche, dystonie, rigidité Visage en forme de masque ...		
Ophthalmologiques*	Anneau de Kayser-Fleischer: dépôt de cuivre sur la membrane de Descemet	> 6 - 8 ans	5%
	La cataracte en tournesol: dépôt de cuivre dans le cristallin. *Toujours présentes en cas d'atteinte neurologique		
Hématologiques	Anémie hémolytique avec test de Coombs négatif	> 7 ans	7%
Rénales	Tubulopathie proximale	-	-
	Lithiase urinaire		
	Néphrocalcinose		
Cardiaques	Cardiomyopathie, Insuffisance cardiaque	-	-
	Arythmie		
Ostéoarticulaires	Douleurs ostéo-musculaires ostéomalacie, ostéopénie, ostéoporose, Arthropathie	-	-
Cutanées	Lipomes	-	-
	Hyperpigmentation		
Pancréatiques	Pancréatite	-	-

Diagnostic

En 2001, un score diagnostique de la maladie de Wilson (Tableau 2) a été développé par le groupe de travail lors de la 8ème réunion internationale sur la maladie de Wilson à Leipzig [18]. Ce score a été largement utilisé et ensuite intégré dans l'algorithme de diagnostic dans les recommandations de l'European Association for the Study of the Liver (EASL) [36]. Des études ont montré une valeur diagnostique élevée du score dans la population pédiatrique [20].

Tableau 2: Score de Leipzig pour le diagnostic de maladie de Wilson

Critères		Points
Anneau de Kayser-Fleischer	Présent	2
	Absent	0
Symptômes neuropsychiatriques évocateurs de MW OU lésions radiologiques typiques à l'IRM cérébrale	Présent	2
	Absent	0
Anémie hémolytique à test de Coombs négatif (+ élévation du cuivre sérique)	Présent	1
	Absent	0
Cuprurie /24h (en absence d'hépatite aigue) (VN <40 µg/24h chez l'enfant)	Normale	0
	1 à 2 x la valeur normale	1
	> 2 x la valeur normale	2
	> 500 µg/24h après test à la D-penicillamine	2
Dosage du cuivre intra-hépatique (VN < 50 µg/g de poids sec)	Valeur normale	-1
	Jusqu'à 5 x la valeur normale	1
	> 5x la valeur normale	2
Coloration positive des hépatocytes par la Rhodamine (si le dosage du cuivre intra-hépatique n'est pas disponible)	Présent	0
	Absent	1
Céruleplasminémie sérique (dosage par néphélométrie) (VN > 20 mg/dL)	Valeur normale	0
	10 – 20	1
	< 10	2
Recherche de mutation du gène <i>ATP7B</i> par biologie moléculaire	Mutations pathogènes sur les 2 chromosomes	4
	Mutations pathogènes sur un seul chromosome	1
	Absence de mutations pathogènes	0

Absence de mutations pathogènes 0
SCORE TOTAL (si des données ne sont pas disponibles pour un item mettre un score 0)

- ◆ 4 points ou plus : Diagnostic de maladie de Wilson hautement probable
- ◆ 2-3 points : Diagnostic de maladie de Wilson possible mais non certain,
- ◆ 0-1 point : Diagnostic de maladie de Wilson peu probable

► Le bilan hépatique

Un bilan hépatique normal n'élimine pas une atteinte hépatique qui peut alors prendre la forme d'une stéatose ou d'une fibrose évoluant à bas bruit (intérêt du Fibroscan® systématique) [1].

► Hémogramme

L'hémogramme est réalisé pour rechercher une cytopénie : une anémie en particulier hémolytique, une leucopénie et une thrombopénie secondaires à l'hypersplénisme [1].

► Dosage de la céruloplasmine sérique

La céruloplasmine est un transporteur de cuivre (95 % du cuivre circulant total) et agit comme un antioxydant. Le taux de céruloplasmine sérique peut varier en fonction de l'âge des patients. La concentration de céruloplasmine sérique est basse chez les nouveau-nés, augmente graduellement avec l'âge et atteint un pic dans le milieu de l'enfance avant de décliner lentement au cours de la puberté [21,22].

Le dosage de la céruloplasmine devient interprétable à partir d'un an. Cependant, la Céruloplasminémie est diminuée chez 93 % des patients avec un seuil à 0,14 g/l pour une normale entre 0,2 et 0,4 g/l [23]. Une Céruloplasminémie normale n'élimine pas le diagnostic de maladie de Wilson [24]. La Céruloplasminémie peut être augmentée en cas d'inflammation ou d'infection mais aussi chez la femme en cas de traitement œstrogénique ou de grossesse. Par exemple, chez les patients atteints de la maladie de Wilson présentant une infection active, la céruloplasmine sérique peut être élevée pour se situer dans la fourchette normale, ou le taux peut être faible chez les patients non atteints de la maladie de Wilson présentant une entéropathie exsudative avec perte de protéines [19,22]. Elle peut être abaissée chez le sujet hétérozygote sans qu'il ne développe la maladie, mais aussi en cas d'insuffisance hépatique, de malabsorption, de malnutrition, d'entéropathie exsudative, de syndrome néphrotique, de carence acquise en cuivre, de maladie de Menkes, d'anomalies de la glycosylation et d'acéruloplasminémie [22].

► Dosage du cuivre sérique total : cuprémie

Le cuivre sérique est fixé à 92% à la céruloplasmine (holocéruloplasmine). Seul le dosage de la cuprémie totale est disponible dans les laboratoires. Elle est en général basse < 10 µmol/l ou 635 µg/L pour une normale entre 14 et 21 µmol/l soit 890 – 1335 µg/L, mais non effondrée du fait de l'augmentation de la fraction du cuivre plasmatique non liée à la céruloplasmine ou cuivre libre [1]. Le cuivre sérique total, qui comprend celui incorporé dans la céruloplasmine (holocéruloplasmine), chez les patients atteints de la maladie de Wilson, est généralement faible en raison d'une mauvaise incorporation du cuivre dans l'apocéruloplasmine. Cependant, le niveau peut être normal ou élevé quel que soit le niveau de céruloplasmine ; cela indique une libération soudaine de cuivre libre du foie vers la circulation sanguine, ce que l'on appelle le cuivre non lié à la céruloplasmine (Non-Ceruloplasmin-bound Copper NCC) [1]. La concentration de NCC dans la maladie de Wilson est supérieure à 200 mg/L, voire plus élevée (jusqu'à 10 fois) dans la maladie de Wilson présentant une insuffisance hépatique aigue ou une hémolyse. Le niveau chez les individus normaux est d'environ 50 à 100 mg/L. En cas d'hémolyse intravasculaire, la cuprémie totale est volontiers élevée [1].

► Dosage du cuivre libre non lié à la céruloplasmine : cuivre échangeable sérique

est, depuis 2011, un nouveau marqueur pour le diagnostic de la maladie de Wilson. Ce nouveau test prometteur, a été développé pour mesurer spécifiquement le cuivre non lié plasmatique, indépendamment du niveau de céruloplasmine [25]. Le niveau normal de CuEXC est de 0,62 à 1,15 µmol/L ; les valeurs supérieures à cette plage indiquent une surcharge de cuivre dans les tissus et la circulation

sanguine. Un seuil de 2,08 $\mu\text{mol/L}$ est associé à la présence de manifestations extra hépatiques [25]. Cependant, la disponibilité de ce test est limitée compte tenu de son coût analytique élevé ; par conséquent, il est principalement utilisé dans les laboratoires de recherche. Le cuivre échangeable relatif (REC) est le rapport entre le CuEXC et le cuivre sérique total, représentant la fraction de cuivre sanguin toxique. Une valeur de REC supérieure à 18,5% pourrait aider à diagnostiquer la maladie de Wilson avec une sensibilité et une spécificité de 100 % [25-27].

Ainsi le cuivre échangeable a deux intérêts :

1) Il permet de calculer le REC (ratio du cuivre échangeable/ cuivre sérique total) qui est un excellent biomarqueur diagnostique avec une sensibilité et une spécificité proche de 100% pour le diagnostic de MW lorsque sa valeur est > 18.5%. Ce REC aide à différencier les hépatopathies wilsoniennes des hépatopathies d'autre origine (NASH, auto-immune, infectieuse). De plus, le REC est d'un apport majeur dans le dépistage familial, permettant de différencier les porteurs hétérozygotes ou les sujets sains des sujets malades lorsqu'il est supérieur à 15%.

2) Au diagnostic, en absence d'anémie hémolytique, le cuivre échangeable est un marqueur de l'atteinte extra-hépatique et de sa sévérité. Une valeur supérieure à 2.08 $\mu\text{mol/L}$ (soit > 132 $\mu\text{g/L}$) oriente vers une atteinte de la cornée et du cerveau avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 94%. Une valeur élevée du cuivre échangeable au diagnostic, témoin d'une atteinte extra-hépatique, incite à être prudent dans l'instauration du traitement chélateur pour ne pas aggraver les signes neurologiques.

► Dosages du cuivre urinaire : cupriurie

Le dosage du cuivre urinaire des 24 heures est crucial pour le diagnostic. Comme l'excès de cuivre est excrété dans l'urine, le cuivre urinaire a été utilisé comme un des outils de diagnostic de la maladie de Wilson. Il convient de noter que la précision de la concentration urinaire de cuivre dépend du moment de la collecte, du type de récipient et de l'expertise du laboratoire. Les conditions de recueil des urines sont importantes à respecter (contenants plastiques ou en verre lavés à l'acide) afin d'éviter la contamination par du cuivre [1]. Pour le cuivre urinaire de base sur 24 heures, un seuil de 0,64 à 1,60 $\mu\text{mol/24 h}$ a été proposé, car il offre une sensibilité de 50 à 80% et une spécificité de 75,6 à 98,3% [28]. Le niveau peut être < 1,6 $\mu\text{mol/24 h}$ au moment du diagnostic, en particulier chez les patients asymptomatiques ou ceux atteints d'une maladie hépatique légère (représentant 16 à 23 % des patients atteints de maladie de Wilson) [24]. Le test de provocation à la pénicillamine a été introduit depuis 1992 pour le diagnostic de la maladie de Wilson chez les enfants [29]. Il consiste à administrer deux doses de 500 mg de pénicillamine à 0 et 12 heures lors du recueil des urines de 24 heures. Une valeur seuil de 25 $\mu\text{mol/24 heures}$ offre une sensibilité et une spécificité de 76 % et 93 %, respectivement [29]. Le test offre une

sensibilité plus élevée (jusqu'à 92 %) chez les patients symptomatiques, mais pourrait être plus faible (46 %) chez les patients asymptomatiques. Le test de provocation à la pénicillamine n'est pas nécessaire si l'excrétion urinaire basale de cuivre est inférieure à 0,64 $\mu\text{mol/24 h}$. Ce test n'est validé que chez l'enfant [29]. L'augmentation du cuivre urinaire est constante dans les formes neurologiques, supérieure à 1,60 μmol ou 100 μg par 24 heures [1].

► Dosage pondéral du cuivre intrahépatique

La biopsie hépatique n'est plus systématique et est à envisager au cas par cas. Une biopsie du foie est indiquée lorsqu'il existe une suspicion d'une autre pathologie hépatique ou d'une pathologie associée, ou lorsque les signes cliniques et d'autres tests biologiques non invasifs ne fournissent pas de diagnostic définitif [24]. Elle permet alors le dosage pondéral du cuivre intra hépatocytaire qui est indiqué dans certaines formes hépatiques, lorsque le bilan cuprique ne permet pas d'affirmer le diagnostic. L'étude histologique hépatique peut apporter des arguments diagnostiques en faveur de la maladie et participe à l'évaluation de la fibrose hépatique.

► Analyse moléculaire

L'étude génétique est devenue un outil de diagnostic important pour la maladie de Wilson, car elle permet de distinguer les porteurs hétérozygotes sains des patients atteints de la maladie asymptomatiques [7] et de confirmer le diagnostic de la maladie de Wilson [31]. Bien que les allèles mutants puissent être identifiés grâce au séquençage de nouvelle génération chez 95 % des sujets affectés, le test génétique peut être moins accessible dans certains pays et les résultats peuvent prendre du temps. Bien qu'il soit rare que certains enfants ne présentent aucune mutation identifiable, le diagnostic dans ce groupe peut être établi par un suivi à long terme et une évaluation de la réponse au traitement. Il convient de noter que d'autres maladies hépatiques ou troubles génétiques peuvent mimer le tableau de la maladie de Wilson, notamment les troubles congénitaux de la glycosylation, la cholestase intrahépatique familiale progressive (déficit en MDR3) et les toxicoses idiopathiques/primaires au cuivre [31].

Traitement

Les objectifs du traitement sont de réduire les taux de cuivre (en réduisant l'absorption intestinale ou en augmentant l'excrétion urinaire ou fécale du cuivre) et d'empêcher son accumulation dans le foie et d'autres organes, en particulier dans le système nerveux central [4]. La restriction alimentaire en cuivre peut ne pas empêcher l'accumulation de cuivre. Cependant, la consommation excessive d'aliments riches en cuivre (crustacés, noix, chocolat, champignons et abats tels que le foie) doit être évitée jusqu'à la rémission des symptômes et l'amélioration des anomalies biologiques [4].

► Traitements pharmacologiques spécifiques de la maladie de Wilson

✓ Chélateurs du cuivre (D-Pénicillamine et sels de tri éthyle ènetétramine TETA)

Bien qu'il existe peu de preuves permettant de recommander le médicament à utiliser comme traitement optimal de première intention dans la maladie de Wilson, la D-pénicillamine reste un traitement de première intention standard depuis son introduction en 1956. La D-pénicillamine contient un groupe sulfhydryle libre pour lier le cuivre. Elle se combine au cuivre ionique pour former un complexe non toxique éliminé par voie rénale. La D-pénicillamine induit également la synthèse de métallothionéine hépatique endogène qui fixe les ions cuivre [7]. La dose initiale pour les enfants est de 150 à 300 mg/jour, avec une augmentation progressive (hebdomadaire) jusqu'à 20 mg/kg/jour répartis en deux ou trois doses [7]. Il est essentiel de commencer par une faible dose, puis d'augmenter progressivement jusqu'à la dose cible, car certains patients (en particulier ceux présentant des signes et symptômes neurologiques) ont connu une aggravation paradoxale des symptômes neurologiques lors de l'introduction du traitement par D-pénicillamine. Cette détérioration neurologique inattendue a été signalée principalement chez les patients traités par D-pénicillamine [32]. Les effets indésirables de la D-pénicillamine comprennent des réactions d'hypersensibilité, de la fièvre, une neutropénie, une thrombocytopénie, une lymphadénopathie et une protéinurie, qui peuvent s'améliorer après l'arrêt du médicament. La D-pénicillamine pourrait également interférer avec le métabolisme de la pyridoxine (antagoniste de la pyridoxine). Par conséquent, la supplémentation en pyridoxine doit être administrée par voie orale à une dose de 25 à 50 mg/jour [12]. La trientine a été introduite en 1969 comme agent chélateur de deuxième intention pour les patients atteints de la maladie de Wilson, en particulier chez ceux qui ont présenté des effets secondaires de la D-pénicillamine. La trientine est de plus en plus utilisée comme traitement de première intention, bien que le médicament puisse également aggraver les symptômes neurologiques. La trientine augmente l'excrétion urinaire du cuivre [12]. La trientine peut être administrée à la dose de 20 mg/kg/jour chez les enfants (max. 1 500 mg) en deux ou trois prises. La trientine chélate également le fer et peut donc entraîner une anémie ferriprive ou une anémie sidéroblastique. Cependant, la supplémentation en fer doit être administrée à un moment différent de la trientine car le complexe trientine-fer est néphrotoxique.

✓ Les sels de Zinc

Le zinc agit différemment. Il interfère avec l'absorption du cuivre par le tractus gastro-intestinal. Le zinc bloque l'absorption intestinale du cuivre en induisant la synthèse d'une métallothionéine intesti-

nale, qui a plus d'affinité pour le cuivre que pour le zinc et accroît son excrétion fécale [33]. Dans le foie, il induit également la synthèse de métallothionéine fixant le cuivre et empêchant son passage dans le sang [33]. Le traitement au zinc a été utilisé en monothérapie de première intention chez les patients atteints de maladie de Wilson neurologique. Cependant, il doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de maladie de Wilson hépatique et il n'est pas recommandé chez les patients symptomatiques. La gastrite est l'effet indésirable le plus courant du traitement au zinc, selon le type de sel de zinc utilisé [5,7,12,24]. C'est le seul traitement possible des formes hépatiques fulminantes ou des cirrhoses décompensées résistantes au traitement médical.

► La transplantation hépatique

Les indications de transplantation hépatique (TH) [34] chez les patients atteints de la maladie de Wilson sont l'insuffisance hépatique aiguë, définie par le développement rapide d'une insuffisance hépatique sévère avec coagulopathie et encéphalopathie hépatique, avec progression du dysfonctionnement hépatique vers une insuffisance hépatique malgré un traitement médicamenteux et l'insuffisance hépatique chronique [4,5,24]. La TH chez les patients atteints de maladie de Wilson neurologique est toujours controversée

Dépistage familial

Il est essentiel de réaliser un dépistage familial en cas de nouveau diagnostic de maladie de Wilson. Le dépistage des apparentés inclut un examen clinique, un bilan biologique avec dosage de la céru-
loplasmine sérique, de la cuprurie des 24 heures, de la cuprémie totale et du cuivre échangeable (pour calcul du REC), des enzymes hépatiques et une recherche en biologie moléculaire des mutations familiales du gène ATP7B. Les frères et sœurs du cas index doivent être dépistés en premier, le risque d'être atteint (homozygote ou hétérozygote composite) étant de 25% [4,31].

Suivi et pronostic

Chez les patients sans atteinte hépatique ou cérébrale avancée, la fonction hépatique peut s'améliorer chez plus de 90 % des patients, généralement en 2 à 6 mois. Une amélioration neurologique est observée chez 50 à 60 % des patients sur une période plus longue de 1 à 3 ans si un traitement pharmacologique précoce et approprié a été introduit [24]. L'adhésion au traitement est essentielle pour le pronostic à long terme. Une étude a proposé l'utilisation du cuivre urinaire de 24 heures pour surveiller l'adhésion chez les enfants atteints de la maladie de Wilson [35] Cette étude a suggéré que le niveau de cuivre urinaire de 24 heures devrait chuter à moins de 8 $\mu\text{mol}/\text{jour}$ et 6 $\mu\text{mol}/\text{jour}$ après 1 et 5 ans de traitement, respectivement. Le suivi clinique et biologique est adapté à l'évolutivité clinique de la maladie.

Le suivi paraclinique repose sur [4,36]:

- **L'échographie doppler hépatique** est effectuée au moment de la prise en charge initiale du patient à la recherche d'une stéatose ou de stigmates de cirrhose si la maladie est plus évoluée et de signes d'hypertension portale (présence d'une ascite, veine porte dilatée, reperméabilisation de la veine ombilicale, dérivations porto systémiques, hyper-artérialisation hépatique, splénomégalie). Elle est réalisée tous les 6 mois en cas de cirrhose ou annuelle en l'absence de cirrhose dans le cadre du dépistage du carcinome hépatocellulaire.

- **L'endoscopie oesogastroduodénale** : Devant une suspicion clinique ou biologique de cirrhose et/ou la présence d'une HTP, l'endoscopie oesogastroduodénale est recommandée chez l'enfant, afin de détecter une gastropathie d'hypertension portale et des varices œsophagiennes ou gastriques et d'apprécier leur sévérité. Son indication peut être aussi guidée par la réalisation préalable d'un Fibroscan®

- **Les nouvelles méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique** : Les nouveaux consensus incluent l'utilisation de méthodes de dépistage non invasives d'une maladie hépatique avancée compensée pour identifier les patients à risque de complications de l'hypertension portale. L'élastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®) est utilisée pour évaluer le stade de fibrose hépatique et le suivi de l'évolution de la fibrose des patients atteints de maladie de Wilson sous traitement.

- **L'IRM cérébrale** (séquences T1, T2 et FLAIR) est l'examen cérébral de référence. C'est un outil important du diagnostic de la maladie, même si les anomalies détectées ne sont pas spécifiques. Tous les enfants nouvellement diagnostiqués doivent avoir une consultation neurologique et une IRM cérébrale. Des anomalies IRM peuvent être présentes sans signes neurologiques. L'atteinte IRM concerne essentiellement la substance grise. Les localisations principales sont les noyaux gris centraux, les noyaux dentelés, et la substance noire. Dans les formes neurologiques, IRM cérébrale annuelle jusqu'à normalisation ou stabilisation des images (au minimum cinq ans) et à répéter en fonction de l'évolution clinique.

Conclusion

La maladie de Wilson est une maladie génétique qui a un traitement spécifique qui repose sur la chélation du cuivre. Sans traitement, elle est fatale. Par conséquent établir un diagnostic précoce et réaliser un dépistage familial chez les cas index sont les principaux objectifs dans ce contexte. Devant une suspicion de MW ou lors du dépistage familial, les tests cupriques importants à réaliser sont les dosages du cuivre échangeable, de la céruloplasmine, de la cuprémie totale et de la cuprurie des 24h. Des résultats anormaux permettront d'instaurer un traitement chélateur sans délai en attendant la confirmation définitive du diagnostic par l'étude en biologie moléculaire du gène ATP7B.

Références

- [1] Chanpong A, Dhawan A. Wilson disease in children and young adults - State of the art. *Saudi J Gastroenterol.* 2022 Jan-Feb;28(1):21-31.
- [2] Pfeiffenberger J, Lohse CM, Gotthardt D, Rupp C, Weiler M, Teufel U, Weiss KH, Gauss A. Long-term evaluation of urinary copper excretion and non-caeruloplasmin associated copper in Wilson disease patients under medical treatment. *J Inher Metab Dis.* 2019 Mar;42(2):371-380.
- [3] Gerosa C, Fanni D, Congiu T, Piras M, Cau F, Moi M, Faa G. Liver pathology in Wilson's disease: From copper overload to cirrhosis. *J Inorg Biochem.* 2019 Apr;193:106-111.
- [4] Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, Iorio R, Vajro P, Houwen R, Fischler B, Dezsofi A, Hadzic N, Hierro L, Jahnel J, McLin V, Nobili V, Smets F, Verkade HJ, Debray D. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Feb;66(2):334-344.
- [5] Czlonkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, Rybakowski JK, Weiss KH, Schilsky ML. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Sep 6;4(1):21.
- [6] Mounajjed T, Oxentenko AS, Qureshi H, Smyrk TC. Revisiting the topic of histochemically detectable copper in various liver diseases with special focus on venous outflow impairment. *Am J Clin Pathol.* 2013 Jan;139(1):79-86.
- [7] Fernando M, van Mourik I, Wassmer E, Kelly D. Wilson disease in children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2020 May;105(5):499-505.
- [8] Kluska A, Kulecka M, Litwin T, Dziezyc K, Balabas A, Piatkowska M, Paziewska A, Dabrowska M, Mikula M, Kaminska D, Wiernicka A, Socha P, Czlonkowska A, Ostrowski J. Whole-exome sequencing identifies novel pathogenic variants across the ATP7B gene and some modifiers of Wilson's disease phenotype. *Liver Int.* 2019 Jan;39(1):177-186.
- [9] Gomes A, Dedoussis GV. Geographic distribution of ATP7B mutations in Wilson disease. *Ann Hum Biol.* 2016;43(1):1-8.
- [10] Ferenci P. Phenotype-genotype correlations in patients with Wilson's disease. *Ann NY Acad Sci.* 2014 May;1315:1-5.
- [11] Lin LJ, Wang DX, Ding NN, Lin Y, Jin Y, Zheng CQ. Comprehensive analysis on clinical features of Wilson's disease: an experience over 28 years with 133 cases. *Neurol Res.* 2014 Feb;36(2):157-63.
- [12] Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology.* 2008 Jun;47(6):2089-111.

- [13] Roberts EA, Yap J. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Approach in the Adolescent Patient. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2006 Sep;9(5):423-31.
- [14] Bhatt H, Rao GS. Management of Acute Liver Failure: A Pediatric Perspective. *Curr Pediatr Rep*. 2018;6(3):246-257.
- [15] Rukunuzzaman M. Wilson's Disease in Bangladeshi Children: Analysis of 100 Cases. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2015 Jun;18(2):121-7.
- [16] Ortiz JF, Morillo Cox Á, Tambo W, Eskander N, Wirth M, Valdez M, Niño M. Neurological Manifestations of Wilson's Disease: Pathophysiology and Localization of Each Component. *Cureus*. 2020 Nov 16;12(11):e11509.
- [17] Goel S, Sahay P, Maharana PK, Titiyal JS. Ocular manifestations of Wilson's disease. *BMJ Case Rep*. 2019 Mar 6;12(3):e229662.
- [18] Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, Schilsky M, Cox D, Berr F. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int*. 2003 Jun;23(3):139-42.
- [19] Nicastro E, Ranucci G, Vajro P, Vegnente A, Iorio R. Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease. *Hepatology*. 2010 Dec;52(6):1948-56.
- [20] Koppikar S, Dhawan A. Evaluation of the scoring system for the diagnosis of Wilson's disease in children. *Liver Int*. 2005 Jun;25(3):680-1.
- [21] Kelly J, Raizman JE, Bevilacqua V, Chan MK, Chen Y, Quinn F, Shodin B, Armbruster D, Adeli K. Complex reference value distributions and partitioned reference intervals across the pediatric age range for 14 specialized biochemical markers in the CALIPER cohort of healthy community children and adolescents. *Clin Chim Acta*. 2015 Oct 23;450:196-202.
- [22] Sintusek P, Kyra E, Dhawan A. Chapter 11 – Diagnosis of Hepatic Wilson Disease. In: Weiss KH, Schilsky M, editors. *Wilson Disease*. Academic Press; 2019. pp. 125-38.
- [23] Merle U, Eisenbach C, Weiss KH, Tuma S, Stremmel W. Serum ceruloplasmin oxidase activity is a sensitive and highly specific diagnostic marker for Wilson's disease. *J Hepatol*. 2009 Nov;51(5):925-30.
- [24] European Association for Study of Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease*. *J Hepatol*. 2012 Mar;56(3):671-85.
- [25] Woimant F, Djebrani-Oussedik N, Poujois A. New tools for Wilson's disease diagnosis: exchangeable copper fraction. *Ann Transl Med*. 2019 Apr;7(Suppl 2):S70.
- [26] Guillaud O, Brunet AS, Mallet I, Dumortier J, Pellosse M, Heissat S, Rivet C, Lachaux A, Bost M. Relative exchangeable copper: A valuable tool for the diagnosis of Wilson disease. *Liver Int*. 2018 Feb;38(2):350-357.
- [27] Woimant F, Djebrani-Oussedik N, Poujois A. New tools for Wilson's disease diagnosis: exchangeable copper fraction. *Ann Transl Med*. 2019 Apr;7(Suppl 2):S70.
- [28] Ryan A, Nevitt SJ, Tuohy O, Cook P. Biomarkers for diagnosis of Wilson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 19;2019(11):CD012267.
- [29] Müller T, Koppikar S, Taylor RM, Carragher F, Schlenck B, Heinz-Erian P, Kronenberg F, Ferenci P, Tanner S, Siebert U, Staudinger R, Mieli-Vergani G, Dhawan A. Re-evaluation of the penicillamine challenge test in the diagnosis of Wilson's disease in children. *J Hepatol*. 2007 Aug;47(2):270-6.
- [30] Seo JK. Diagnosis of Wilson disease in young children: molecular genetic testing and a paradigm shift from the laboratory diagnosis. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2012 Dec;15(4):197-209.
- [31] Espinós C, Ferenci P. Are the new genetic tools for diagnosis of Wilson disease helpful in clinical practice? *JHEP Rep*. 2020 Apr 18;2(4):100114.
- [32] Litwin T, Dzieżyc K, Karliński M, Chabik G, Czepiel W, Członkowska A. Early neurological worsening in patients with Wilson's disease. *J Neurol Sci*. 2015 Aug 15;355(1-2):162-7.
- [33] Brewer GJ. Zinc acetate for the treatment of Wilson's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2001 Sep;2(9):1473-7.
- [34] Pöhler M, Guttman S, Nadzemova O, Lenders M, Brand E, Zibert A, Schmidt HH, Sandfort V. CRISPR/Cas9-mediated correction of mutated copper transporter ATP7B. *PLoS One*. 2020 Sep 30;15(9):e0239411.
- [35] Chanpong A, Dhawan A. Long-Term Urinary Copper Excretion on Chelation Therapy in Children with Wilson Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021 Feb 1;72(2):210-215.
- [36] Roberts EA. Update on the Diagnosis and Management of Wilson Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018 Nov 5;20(12):56.

Déshydratation hypernatrémique chez le nouveau-né allaité au sein

Une série de 11 nouveau-nés tunisiens

Hypernatremic Dehydration in Breastfed Newborns: A Study of 11 Tunisian Infants

Barbaria. W^(1,2), Landolsi. H^(1,2), Ferchichi. L^(1,2), Khemakhem. M^(1,2), Chelly. I^(1,2), Khamessi. I^(1,2)

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

⁽²⁾ Hopital Habib Bougatfa, Service de Pédiatrie, 7000, Bizerte, Tunisie

RÉSUMÉ

Introduction : La déshydratation hypernatrémique au lait de mère est une pathologie grave. Son incidence est en augmentation. L'objectif de notre étude est de préciser sa fréquence et ses caractéristiques cliniques, biologiques, et évolutives.

Patients et méthodes : c'est une étude descriptive et rétrospective, sur une période de 2ans du 1er Janvier 2022 au 31 Décembre 2023 incluant tous les nouveau-nés hospitalisés pour une déshydratation hypernatrémique liée au lait de mère. L'hypernatrémie est définie par un taux plasmatique de sodium supérieur à 145mmol/l.

Résultats : Nous avons colligé 11 cas (0,7% des admissions), L'âge moyen à l'admission était de 2,8 jours, avec un sexe ratio M/F à 0,83.

La mère était primipare dans 8 cas. Huit nouveau-nés étaient nés par voie basse. Tous les nouveau-nés étaient exclusivement allaités au sein.

Le principal motif d'hospitalisation était la fièvre chez 10 nouveau-nés, un malade était admis pour ictère.

A l'examen, neuf des nouveau-nés étaient fébriles, neuf nouveau-nés présentaient une perte pondérale estimée à 8,4% deux nouveau-né avait un pli cutané. Le chevauchement des sutures était noté chez un nouveau-né, et une fontanelle antérieur déprimé a été rapporté chez trois nouveau-nés

A la biologie, une insuffisance rénale fonctionnelle était présente chez sept nouveau-né

Une hypernatrémie était présente chez tous les nouveau-né avec un taux moyen de 150,36 mmol/l. Le dosage du sodium dans le lait maternel était fait chez huit maman avec un taux moyen de 44,5 mmol/l

La prise en charge consistait en une réhydratation intraveineuse, la durée moyenne de la correction était de 10 heures avec un débit de correction entre 0.5mmol/h et 1 mmol/h.

L'évolution était favorable dans tous les cas.

Conclusion : La déshydratation hypernatrémique liée au lait de mère est une situation grave. Une prévention de ces complications s'impose par l'éducation des parents.

Mots clés : déshydratation hypernatrémique néonatale; allaitement exclusif; prévention education parentale

SUMMARY

Introduction : Hypernatremic dehydration due to breastfeeding is a serious condition with an increasing incidence. The aim of our study is to determine its frequency and clinical, biological, and outcome characteristics. Patients and Methods: This is a descriptive and retrospective study conducted over a 2-year period from January 1, 2022, to December 31, 2023, including all newborns hospitalized for hypernatremic dehydration related to breastfeeding. Hypernatremia is defined as a plasma sodium level above 145 mmol/L.

Results: We collected 11 cases, accounting for 0.7% of admissions. The mean age at admission was 2.8 days, with a male-to-female ratio of 0.83. Eight of the newborns had primiparous mothers, and eight were delive-

Auteur correspondant :

Dr. Wiem Barbaria :

wiem.barbaria@gmail.com

red vaginally. All newborns were exclusively breast-fed. The primary reason for hospitalization was fever in 10 newborns, while one was admitted for jaundice. On examination, nine of the newborns had fever, and nine had an estimated weight loss of 8.4%. Two newborns had skinfold thickness, and one had cranial suture overlap, while three had depressed anterior fontanelles. In terms of laboratory findings, seven newborns exhibited functional renal insufficiency. Hypermnatremia was present in all newborns with an average sodium level of 150.36 mmol/L. Sodium levels in breast milk were measured in eight mothers, with an average of 44.5 mmol/L. The management consisted of intravenous rehydration, with an average correction duration of 10 hours and a correction rate between 0.5 mmol/h and 1 mmol/h. All cases showed a favorable outcome.

Conclusion: Hypermnatremic dehydration related to breastfeeding is a serious condition. Prevention of these complications is essential through parental education

Key words: neonatal hypernatremic dehydration; exclusive breastfeeding; prevention; parental education

Introduction

La déshydratation hypernatrémique chez le nouveau-né est une pathologie grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elle est découverte généralement à l'occasion d'une perte pondérale et rarement devant des signes neurologiques ou une hyperthermie. (1)

La déshydratation hypernatrémique liée au lait de mère est l'une des rares étiologies de cette déshydratation.

Son incidence est en train d'augmenter essentiellement dans les pays occidentaux. (1) A notre connaissance une seule observation tunisienne a été rapportée en 2006.(2)

L'objectif de notre étude était de préciser la fréquence, les caractéristiques cliniques, biologiques, et évolutives de la déshydratation hypernatrémique due au lait de mère.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive et rétrospective, sur une période de 2ans : du 1er Janvier 2022 au 31 Décembre 2023.

Nous avons inclus tous les nouveaux nés âgés de moins de 28 jours hospitalisés au service de pédiatrie et de néonatalogie de l'hôpital universitaire Habib Bougatfa de Bizerte pour Bizerte pour des signes de déshydratation ou perte pondérale avec à la biologie une hypernatrémie en rapport avec le lait de mère. Nous avons retenu le diagnostic de déshydratation hypernatrémique due au lait de mère devant 2 critères nécessaires :

1/ allaitement maternel exclusif

2/Enquête étiologique infectieuse négative

Le dosage de sodium dans le lait maternel n'a pas été considéré comme un critère obligatoire pour le diagnostic cependant s'il a été fait il permet de l'affirmer.

firmier.

L'hypernatrémie est définie par un taux de sodium dans le sang supérieur à 145mmol/l (3)

Les taux de sodium sérique entre 145 et 149 mmol/L sont considérés comme une hypernatrémie légère ; entre 150 et 160 mmol/L, une hypernatrémie modérée ; et au-dessus de 160 mmol/L, une hypernatrémie sévère.(4)

Un taux normal de sodium dans le lait maternel est <7mmol/l (5)

Les données ont été recueillies à partir des dossiers d'hospitalisation.

La natrémie est dosée au laboratoire de notre hôpital en utilisant l'automate AU 480 et le réactif Beckman Culcer AU480 chez tous les patients.

Resultat

Pendant notre période d'étude, 11 nouveau-nés ont été hospitalisés pour déshydratation hypernatrémique au lait de mère soit 0,7% des admissions en néonatalogie.

L'âge moyen à l'admission était de 2,8 jours (extrême entre 2 et 4 jours), une prédominance féminine a été notée avec un sexe ratio M/F à 0,83

Les antécédents familiaux, le déroulement de la grossesse et les caractéristiques maternels sont précisés dans le tableau suivant (tableau 1) :

Tableau 1 : Les antécédents familiaux, le déroulement de la grossesse et les caractéristiques maternels

	ATCD* familiaux	Age de la mère	Parité	Dysgravidie
Nouveau-né 1	Pas d'antécédents pathologique	30	<u>primipare</u>	<u>pas de dysgravidie</u>
Nouveau-né 2	Pas d'antécédents pathologique	26	<u>primipare</u>	<u>Diabète gestationnel</u>
Nouveau-né 3	Pas d'antécédents pathologique	39	2eme pare	<u>Toxémie gravidique</u>
Nouveau-né 4	Pas d'antécédents pathologique	33	2eme pare	<u>pas de dysgravidie</u>
Nouveau-né 5	Pas d'antécédents pathologique	29	<u>primipare</u>	<u>Diabète gestationnel</u>
Nouveau-né 6	Pas d'antécédents pathologique	34	<u>primipare</u>	<u>pas de dysgravidie</u>
Nouveau-né 7	Pas d'antécédents pathologique	27	2eme pare	<u>pas de dysgravidie</u>
Nouveau-né 8	Pas d'antécédents pathologique	31	<u>primipare</u>	<u>Diabète gestationnel</u>
Nouveau-né 9	Pas d'antécédents pathologique	26	<u>primipare</u>	<u>pas de dysgravidie</u>
Nouveau-né 10	Pas d'antécédents pathologique	28	<u>primipare</u>	<u>pas de dysgravidie</u>
Nouveau-né 11	Pas d'antécédents pathologique	28	<u>primipare</u>	<u>pas de dysgravidie</u>

ATCD : Antécédent

A l'interrogatoire, les apports hydriques chez les mamans étaient inférieurs aux recommandations.

Huit nouveau-nés étaient nés par voie basse , à un terme moyen de 38,6 semaines d'aménorrhée (SA) (extrême entre 38 et 40 (SA)).

L'adaptation à la vie extra-utérine était bonne dans

tous les cas. Le poids moyen à la naissance était de 3368 grammes (extrême entre 2500-4150 grammes). Neuf des nouveau-nés étaient eutrophiques, un nouveau-né avait un retard de croissance intra-utérin sévère et un autre nouveau-né était macrosome à la naissance.

Tous les nouveau-nés étaient exclusivement allaités au sein et n'ont pas nécessité l'hospitalisation à la naissance.

Toutes les hospitalisations ont eu lieu pendant la période du mois de juin au mois de septembre.

Le principal motif d'hospitalisation était la fièvre chez 10 nouveau-nés, un seul malade était admis pour ictère. A l'examen, neuf des nouveau-nés étaient fébriles, neuf nouveau-nés présentaient une perte pondérale, deux nouveau-nés avaient un pli cutané. Le chevauchement des sutures était noté chez un seul nouveau-né, et une fontanelle antérieure déprimée a été rapportée chez trois nouveau-nés. Aucun nouveau-né n'a présenté de troubles hémodynamiques ou neurologiques.

A la biologie, on n'a pas trouvé de syndrome inflammatoire biologique. Une insuffisance rénale fonctionnelle était présente chez sept nouveau-nés avec un taux plasmatique d'urée à 0,63 g/l (extrême 0,53 et 1,12 g/l) et créatinine à 96,14 micromol/l (extrême entre 84 et 134 micromol/l).

Une enquête infectieuse faite comprenant une ponction lombaire, un ECBU et une radiographie du thorax, revenant négative chez tous les nouveau-nés.

Une hypernatrémie était présente chez tous les nouveau-nés avec un taux moyen de 150,36 mmol/l (extrême entre 147 et 159 mmol/l). Cinq nouveau-nés avaient une hypernatrémie légère et six nouveau-nés avaient un taux plasmatique de sodium supérieur à 150 mmol/l.

Le dosage du sodium dans le lait maternel a été fait chez huit mamans avec un taux moyen de 44,5 mmol/l (extrême entre 15 et 63 mmol/l)

Le tableau II résume les données biologiques recueillies. (tableau II)

Tableau II : Résumé des résultats biologique

	<u>Urée (g/l)</u>	<u>Creat (micromol/l)</u>	<u>Natremie (mmol/l)</u>	<u>Sodium dans le lait</u>
Nouveau-né 1	0,73	82	147	Non fait
Nouveau-né 2	1,12	84	147	46
Nouveau-né 3	0,24	75	150	42
Nouveau-né 4	0,90	90	149	15
Nouveau-né 5	0,69	134	154	34
Nouveau-né 6	0,91	98	159	63
Nouveau-né 7	0,80	100	151	44
Nouveau-né 8	0,52	85	148	Non fait
Nouveau-né 9	0,33	89	150	Non fait
Nouveau-né 10	0,41	58	151	53
Nouveau-né 11	0,44	119	148	59

La prise en charge a consisté en une réhydratation intraveineuse avec un apport hydrique total égal aux besoins hydriques de base associés au déficit

hydrique calculé à partir de la natrémie mesurée, la durée moyenne de la correction était de 10 heures (extrêmes entre 6 et 24 heures) avec un débit de correction entre 0.5 mmol/h et 1 mmol/h.

La durée moyenne d'hospitalisation était de 2,6 jours (extrêmes entre 1 et 4 jours)

L'évolution était favorable dans tous les cas, les nouveau-nés ont été mis sortant après éducation des mamans et optimisation des apports hydriques maternels.

Discussion :

La déshydratation hypernatrémique est une situation qui compliquait rarement l'allaitement maternel mais son incidence n'a cessé d'augmenter depuis les années 1990 coïncidant avec les efforts mondiaux visant à augmenter les taux d'allaitement maternel exclusif. (4). Une étude de 2018 menée sur des nouveau-nés à terme en bonne santé, soumis à un dépistage universel de l'hypernatrémie dans les 72 heures suivant la naissance, a confirmé des taux alarmants de natrémie supérieurs à 145 mEq/L chez les nourrissons à terme en bonne santé, survenant dans 30,9% des cas. (6)

Nous rapportons, à notre connaissance, la plus large série tunisienne de déshydratation hypernatrémique liée au lait de mère. Un seul cas a été rapporté par l'équipe de néonatalogie de l'hôpital universitaire de Mehdiya en 2006 (2)

Dans notre étude tous les nouveaux nés étaient allaités exclusivement au sein.

Selon l'étude de Christie del Castillo-Hegyi et al. Les principaux facteurs de risques de déshydratation hypernatrémique au lait de mère étaient la primiparité, les anomalies mammaires, le surpoids maternel pré-grossesse, l'absence d'expérience d'allaitement précédente, l'accouchement par césarienne et l'allaitement précoce retardée. (4). Ces facteurs de risques n'étaient pas tous retrouvés dans notre série, en effet 7 mamans étaient des primipare mais la grossesse s'est déroulée sans complication notable et l'accouchement était par voie basse dans la majorité des cas ce qui facilite normalement le premier contact mère-enfant et la première mise au sein.

L'Age moyen à la consultation chez nos patients était inférieur à 3 jours ce qui rejoint les délais de diagnostic dans la majorité des publications. (7)

La présentation clinique était dominée par les signes de déshydratation extracellulaire comme la fontanelle déprimée, le pli cutané, mais aussi on trouve des signes de déshydratation intracellulaire qui se présente principalement par la fièvre qui étaient présente dans la majorité des cas ce qui correspondait à l'étude de Elif Ünver Korgali et al. (8)

Dans notre série aucun patient n'a présenté des troubles neurologiques comme rapportés dans d'autre étude (9) ni hémodynamiques.(4)

En effet les signes de déshydratation étaient modérés, comme le taux plasmatique de sodium chez les nouveau-nés. Dans notre série aucun nouveau-né n'a présenté une hypernatrémie sévère. Néanmoins,

dans la littérature, il n'y avait aucune corrélation entre le taux de sodium sérique et les complications rapportées, en effet Pelleboer et al. Rapporte des convulsions chez un nouveau-né présentant une hypernatrémie légère à 148 mmol/l.(10)

Le dosage du sodium dans le lait maternel a permis de conforter le diagnostic chez huit des patients puisqu'il montre une composition lactée riches en sodium (44,5 mmol/l) (Normale 7mmol/l) (5) sa signification demeure encore mal élucidée. Néanmoins, certains suggèrent que cela pourrait être lié à un problème de production de lait et à un retard dans la maturation du colostrum dans le lait.(2)

La déshydratation chez la mère et l'insuffisance des apports hydrique peuvent jouer également un rôle dans l'augmentation des apports en sodium dans le lait maternel, en effet tous les admissions étaient à la période estivale qui correspond à la période chaude de l'année dans notre pays.

Le traitement de ces nouveau-nés consistait en une réhydratation intraveineuse avec une correction lente des troubles électrolytique afin de prévenir les complications comme un œdème cérébrale.

Un recours à la dialyse péritonéale peut être indiqué par les néphrologue pédiatre si le taux de sodium supérieur à 190 mmol/l. (8)

Dans notre série l'évolution était favorable dans tous les cas, mais des complications à type d' hémorragie, œdème ou infarctus cérébral, une insuffisance rénale aiguë, une lésion hépatique, une thrombose veineuse et artérielle périphérique, une coagulation intravasculaire disséminée, des crises convulsives et la mort peuvent survenir. (4)Par ailleurs des séquelles à long terme comme un retard du développement psychomoteur ou des troubles épileptiques, causées par les lésions cérébrales séquentielles peuvent se présenter motivant ainsi un suivi régulier à long terme clinique et radiologique. (4)

Conclusion

La déshydratation hypernatrémique liée au lait de mère est une situation pouvant être grave nécessitant un diagnostic et une prise en charge précoce afin de prévenir les complication grave et des séquelles à long terme pour le nouveau-né.

Ainsi une prévention de ces complications de l'allaitement maternel s'impose par l'éducation des parents pour l'optimisation des apports hydrique chez la mère et la consultation au moindre signe clinique

Reference

- [1] avagno C, Camozzi P, Renzi S, A. G. Lava S. Breast feeding-Associated Hypernatremia: A Systematic Review of the Literature. Journal of Human Lactation 1 –8 © The Author(s) 2015 Reprints and permissions: sagepub.com/journalsPermissions.nav.
- [2] Hsairi M, Ben Hamouda H, Mahjoub B, Bedoui A, Belkhir Y, Soua H, et al. Déshydratation hypernatrémique et allaitement maternel. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. oct 2006;19(7):265-7.
- [3] Adrogué HJ, Madias NE. Hypernatremia. N Engl J Med. 18 mai 2000;342(20):1493-9.
- [4] Del Castillo-Hegyi C, Achilles J, Segrave-Daly BJ, Hafken L. Fatal Hypernatremic Dehydration in a Term Exclusively Breastfed Newborn. Children. 13 sept 2022;9(9):1379.
- [5] Boumahni B, Pyaraly S, Randrianaly H, Robillard PY, Renouil M. Déshydratation hypernatrémique et allaitement maternel.
- [6] Ferrández-González M, Bosch-Giménez V, López-Lozano J, Moreno-López N, Palazón-Bru A, Cortés-Castell E. Weight loss thresholds to detect early hypernatremia in newborns. Journal de Pediatría. nov 2019;95(6):689-95.
- [7] Ünver Korğalı E, Cihan MK, Oğuzalp T, Şahinbaş A, Ekici M. Hypernatremic Dehydration in Breast-fed Term Infants: Retrospective Evaluation of 159 Cases. Breastfeeding Medicine. janv 2017;12(1):5-11.
- [8] Durrani NUR, Imam AA, Soni N. Hypernatremia in Newborns: A Practical Approach to Management. Biomed Hub. 19 mai 2022;7(2):55-69.
- [9] Faye PM, Dieng YJ, Sow NF, Cissé DF, Gueye M, Deme/Ly I, et al. La déshydratation hypernatrémique du nouveau-né au service de néonatalogie du centre hospitalier National d'Enfants Albert Royer de Dakar. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. avr 2020;33(2):69-76.
- [10] Alexandrou G, Skiöld B, Karlén J, Tessma MK, Norman M, Ådén U, et al. Early Hyperglycemia Is a Risk Factor for Death and White Matter Reduction in Preterm Infants. Pediatrics. 1 mars 2010;125(3):e584-91.

Le statut vitaminique D chez l'enfant asthmatique

Vitamin D status in asthmatic children

Khalsi. F , Ben Romdhan. M , Briki. I, Kbaier. S, Hammouda.S,
Belhadj. I , Boussetta. K

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

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

RÉSUMÉ

Introduction : L'asthme de l'enfant est un trouble inflammatoire chronique multifactoriel. Il a été décrit que la vitamine D pourrait améliorer le contrôle de ce trouble. Le but de notre étude était d'étudier le statut vitaminique D de l'enfant asthmatique et d'analyser la relation entre le taux de vitamine D et le contrôle de l'asthme.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude transversale descriptive et analytique menée au service de Médecine Infantile B de l'Hôpital d'Enfants de Tunis de mars 2019 à juillet 2019.

Résultats : Nous avons colligé 49 patients âgés en moyenne de $7,6 \pm 1,5$ ans. L'exposition au tabagisme passif et la notion d'humidité étaient rapportées respectivement dans 46 % et 40 % des cas respectivement. Un ensoleillement acceptable (91%) et un niveau de pollution élevé (87%) ont été relevés. Une obésité a été notée chez dans 3 cas. L'âge moyen du diagnostic était de 3,1 ans. L'ancienneté de l'asthme était de $4,4 \text{ ans} \pm 1,7$. L'asthme était associé à une rhinite allergique dans 19 cas. La corticothérapie inhalée (CI) était prescrite dans tous les cas. L'asthme était bien contrôlé chez 32 patients. Le taux sérique moyen de la 25 (OH) D était de 17,5 ng/ml. Trente-trois enfants étaient déficitaires en vitamine D. On n'a pas trouvé d'association significative entre les taux de vitamine D et le sexe, l'âge ni l'indice de masse corporelle. Des taux de vitamine D plus bas ont été trouvés chez les sujets exposés au tabac par rapport à ceux non exposés ($p=0,04$). Nous n'avons pas trouvé une corrélation entre une hypovitaminose D et un asthme plus sévère ni à un mauvais contrôle.

Conclusion : L'hypovitaminose D est paradoxalement fréquente chez nos patients asthmatiques. Une concentration optimale en vitamine D est recommandée étant donné le rôle immuno-modulateur de cette vitamine.

Mots-clés : Asthme, Enfant, Vitamine D, Contrôle de l'asthme.

Abstract

Background : Childhood asthma is a chronic multifactorial inflammatory disorder. It has been described that vitamin D could improve the control of this disorder. The aim of our study was to determine the level of vitamin D status in children with asthma and to analyze the relationship between vitamin D levels and asthma control.

Methods : We conduct a descriptive and analytic study in the infantile Medicine B Department of the Children's Hospital of Tunis from March 2019 to July 2019.

Results : We collected 49 patients with an average age of 7.6 ± 1.5 years. Exposure to passive smoking and humidity were reported in 46% and 40% of cases, respectively. Solar exposure was reported in 91% and a high level of pollution was noted in 87% of cases. Obesity was noted in 3 cases. The mean age of diagnosis was 3.1 years. Asthma was associated with allergic rhinitis in 19 cases. Inhaled corticosteroid therapy (IC) was prescribed in all cases. Asthma was well controlled in 32 patients. The mean serum 25 (OH) D level was 17.5 ng / ml . Thirty-three children were deficient in vitamin D. No significant association was found between vitamin D levels and gender, age, or body mass index. A statistically significant relationship ($p = 0.04$) was found between vitamin D levels in subjects not exposed to tobacco compared to those exposed ($p = 0.04$). Furthermore, we did not find a correlation between hypovitaminosis D and severe asthma or poor control.

Conclusions : Paradoxically, hypovitaminosis D is common in our children with asthma. A large study is recommended to achieve the role of vitamin d in improving the outcome of this disease.

Key-words: Children, Asthma, vitamin D, Asthma control

Corresponding author :

Dr Fatma khalsi :

E-mail: Khalsif@gmail.com

Introduction

Durant ces dernières décennies, on assiste à une littérature de plus en plus abondante au sujet de la vitamine D illustrant d'une part le caractère pandémique de l'hypovitaminose D et d'autre part son implication beaucoup plus large dans la physiologie humaine. Certes la vitamine D est l'hormone clé du métabolisme osseux et du maintien de l'homéostasie phosphocalcique, mais de nombreuses études et expérimentations ont suggéré plusieurs effets potentiels non classiques de cette pro-hormone exercés via son récepteur VDR (Vitamin D Receptor) exprimé sur la quasi-totalité des cellules de l'organisme. L'expression de ce récepteur confère à la vitamine D une action directe sur les cellules pro-inflammatoires expliquant en particulier les propriétés immuno-modulatrices de cette pro-hormone. Ainsi, l'insuffisance ou le déficit en vitamine D pourrait être associés à une susceptibilité accrue aux infections particulièrement respiratoires ainsi qu'au développement de certaines maladies auto-immunes ou inflammatoires dont l'asthme [1,2]. La prévalence de l'asthme est à la hausse dans plusieurs pays ; sa morbidité et mortalité surtout en cas d'exacerbations graves sont à craindre. Des facteurs génétiques et environnementaux seraient impliqués dans cette pathologie hétérogène [3].

Parmi les facteurs environnementaux, le statut vitaminique D des enfants asthmatiques jouerait un rôle crucial dans la sévérité, le contrôle et la réponse aux corticoïdes. Nombreuses études ont montré que la supplémentation en vitamine D pourrait améliorer le contrôle de l'asthme et la fonction pulmonaire [4]. Peu d'études tunisiennes se sont intéressées à la relation entre la vitamine D et le contrôle de l'asthme chez l'enfant.

Objectifs

Dans ce cadre, nous avons mené une étude descriptive analytique transversale incluant 49 enfants asthmatiques âgés entre 6 et 11 ans, colligés à la consultation externe du service de Médecine Infantile B sur une période allant de mars 2019 à juillet 2019. Les objectifs de notre étude étaient de décrire le statut vitaminique D chez l'enfant asthmatique en âge scolaire et d'analyser la relation entre le déficit en vitamine D, la sévérité de la maladie asthmatique et le contrôle de l'asthme.

Matériel et méthodes

Pour répondre à ces objectifs, nous avons inclus dans notre étude 49 enfants âgés entre 6 et 11 ans, diagnostiqués asthmatiques selon les critères de la GINA 2019, et qui avaient un suivi d'au moins une année à la consultation externe.

Nous avons exclu les patients perdus de vue à la consultation pendant la période de l'étude. Ainsi que les patients dont les parents ont refusé la participation à l'étude. Le statut en vitamine D est apprécié par la mesure des concentrations sériques en 25

hydroxy-vitamine D. Le sérum pour le dosage de la vitamine D a été protégé de la lumière et conservé à -20°C . Les dosages ont été effectués avec un kit radio immunologique par la méthode ELISA au laboratoire de biochimie de l'Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis.

Il n'existe pas de consensus absolu sur la définition du déficit en vitamine D. Une majorité d'experts considère que la concentration en cette hormone était suffisante quand le taux sérique de la 25(OH) D était compris entre 30 et 40 ng/ml (75 à 100 nmol/L), déficitaire quand ce taux était inférieure à 20 ng/ml (< 50 nmol/L) et insuffisant quand ce taux était entre 20 et 30 ng/ml (50 et 75 nmol/L) ; ces définitions sont basées essentiellement sur les effets musculo-squelettiques de la vitamine D.

Résultats

• Caractéristiques de la population étudiée :

Les patients de notre étude étaient âgés en moyenne de $7,93 \pm 1,5$ ans (6-11 ans) avec une médiane de 7,5 ans (+/- 1,4). Le sexe ratio était de 1,45. Concernant les caractéristiques de l'environnement, une exposition au tabagisme passif était rapportée par 46,9 % des parents, une notion d'humidité à domicile a été rapportée dans 40% des cas. La majorité des familles avait un ensoleillement acceptable (91,8%) mais un niveau de pollution élevé (87,8%) (figure1).

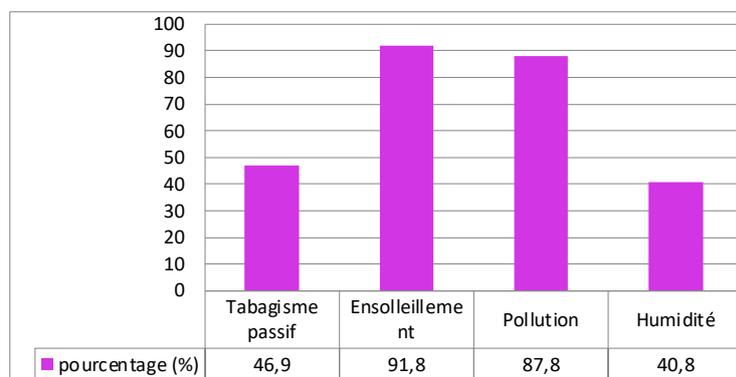


Figure 1 : caractéristiques de l'environnement des enfants asthmatiques

Des antécédents familiaux d'atopie ont été retrouvés dans 37% des cas (N=18). Un asthme dans la famille a été rapporté dans 22,4% des cas (N= 11), il s'agissait d'un asthme maternel dans 7 cas.

Des antécédents familiaux de rhinite allergique ont été notés dans 14,4% (N=7).

L'indice de masse corporelle des patients variait de 13,2 à 25,6 Kg/m² avec une moyenne de $16,3 \pm 2,5$. Une obésité du premier degré était présente chez trois filles. Un surpoids a été constaté chez 9 patients (figure2).

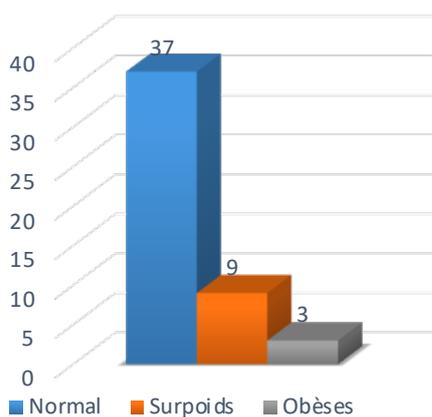


Figure 2: Répartition des patients selon IMC

• **Caractéristiques de la maladie asthmatique :**

L'âge moyen de début des symptômes d'asthme était de 2,4 ans (5mois-6 ans) ; l'âge moyen du diagnostic était de 3.1 ans avec des extrêmes allant de 6 mois à 7.5 ans. Un âge de début précoce (avant l'âge de 6 ans) a été noté dans 80% (N=40). L'ancienneté de l'asthme était de 4,4 ans \pm 1,7 avec des extrêmes de 2 et 9 ans. L'asthme était associé à une rhinite allergique dans 38,8% des (N= 19) et un eczéma dans 14% (N=7) des cas.

Des prick-tests ont été effectués chez 95% de nos patients (47/49), ils étaient positifs dans 47 % des cas. Une monosensibilisation a été retrouvée dans 27,47% des cas (N=13/47). L'allergène prédominant était les acariens (*dermatophagoides pteronyssinus* (Dpt) et *D. Farinea Df*).

Une spirométrie n'a pu être effectuée que chez 26% des patients (N=13/49). Les autres patients étaient non coopérants; la plupart d'entre eux étaient âgés de moins de 7 ans. Les EFR réalisées étaient normales aussi bien au niveau des débits que des volumes: Le VEMS moyen était de 92%. Le rapport VEMS/CVF moyen était de 89,5%. Une réversibilité totale après bêta 2 mimétiques a été notée chez 7/13 patients.

Le traitement de l'asthme dans notre série s'est basé sur la corticothérapie inhalée (CI) prescrite dans tous les cas. Six patients ont nécessité une association à base de bronchodilatateurs de longue durée d'action ou d'anti-leucotriènes en association à la corticothérapie inhalée. La maladie asthmatique était bien contrôlée pour 65,3% de nos patients (N=32) partiellement contrôlé pour 10,5% d'entre eux (N=5) et non contrôlé dans 24,5% des cas (N=12). Trente-cinq patients avaient un asthme modéré tandis que 6 patients avaient un asthme sévère (figure 3).

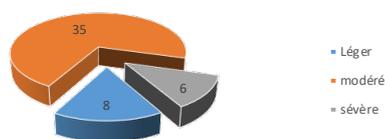


Figure 3 : Répartition des patients selon le niveau de sévérité de l'asthme

Près de la moitié de notre population n'avaient présenté aucune exacerbation pendant l'année précédente. Trois patients avaient présenté une moyenne de 5 exacerbations/an. La conjonction d'une mauvaise technique avec une observance irrégulière a été retrouvée chez ces patients.

• **Concentration en vitamine D :**

Le taux sérique de la 25 (OH) D chez les enfants asthmatiques était de 17,5 ng/l avec des extrêmes allant de 6,5 à 32,35. La concentration médiane était de 17,5 \pm 7,3 ng/ml et de 15,6 ng/ml.

Dans notre population, quatorze patients avaient une insuffisance en vitamine D avec un taux situé entre 20-29 ng/ml, 42,8% avaient un déficit avéré avec un taux situé entre 10-19 ng/ml et 18,4% avaient une carence sévère dont le taux était situé entre 1-9 ng/ml. Au total, 98% des patients de notre étude avaient une hypovitaminose D. Les moyennes des concentrations selon le genre étaient de 19 \pm 7,6 pour les garçons et 15,5 \pm 6,3 pour les filles.

Les données cliniques ont été réparties selon le taux de la vitamine D dans le tableau I.

Tableau I: Données cliniques en fonction du statut de vitamine D

Statut en vitamine D (ng/ml)	Déficit <20	Insuffisance [20-29]	Suffisance \geq 30
Nombre (N=)	31	14	4
Age moyen (an)	7,8	7,96	7,87
Sex H/F	15/15	10/5	4/0
Habitat	Urbain	22	12
	rural	8	3
BMI moyen (kg/m2)	Normal	16,4	16,1
	surpoids	21	13
Statut nutritionnel	obésité	6	2
		3	0
Tabagisme passif	17	4	2
Atopie familiale	11	3	3
Atopie associée	personnelle	4	2
	Eczéma	11	5
	Rhinite	0	0
Ancienneté de l'asthme	Conjonctivite	4,46	5,23
	Bien contrôlé	19	10
	Partiellement contrôlé	4	1
Contrôle de l'Asthme	Non contrôlé	8	3
	léger	4	2
	modéré	23	7
Sévérité de l'asthme	sévère	3	3
		12,45	24
[25OHD] moyenne		30,5	
Dose de corticoïdes inhalée	modérée	modérée	Modérée

• **Etude des corrélations :**

L'étude du taux de vitamine D par tranches d'âge a montré que les enfants âgés entre 9 et 11 ans avaient un taux de vitamine D plus élevé que la tranche d'âge [6-9 ans] sans que la différence ne soit statistiquement significative.

Les moyennes des concentrations selon le genre étaient de 19ng/ml \pm 7,6 pour les garçons et 15,5ng/ml \pm 6,3 pour les filles sans corrélation significative. Nos résultats avaient montré que les taux moyens de vitamine D chez les patients ayant des prick-tests positifs aux pneumallergènes (16,54ng/ml) étaient inférieurs à ceux des patients non sensibilisés (18,26ng/ml), sans que la différence ne soit statistiquement significative (p=0,119).

Une relation statistiquement significative a été re-

trouvée entre les taux de vitamine D chez les sujets non exposés au tabac (19.47ng/ml) par rapport aux sujets exposés à un tabagisme passif (15.27ng/ml) ($p=0.04$). Les taux moyens de vitamine D chez les patients obèses étaient moindres que chez les enfants non obèses sans que la différence ne soit statistiquement significative ($p=0,16$).

Les taux moyens de vitamine D chez les patients sous CI associés à un μ LA et/ou anti-leucotriènes étaient inférieurs à ceux des enfants sous CI seuls (17 ng/ml versus 22,27 ng/ml) sans que la différence ne soit statistiquement significative ($p=0.31$).

Nous n'avons pas trouvé de corrélation positive entre la fonction respiratoire et le taux de vitamine D, que ce soit pour le VEMS ou la CVF ou leur rapport. Le VEMS était plus bas chez les enfants avec taux déficients et insuffisants en vitamine D par rapport à ceux avec taux normaux (90%, 93% versus 96%). Les patients ayant un asthme sévère avaient un taux de vitamine D plus bas (17, 31ng/ml versus 18,85 ng/ml; $p=0.63$) par rapport aux patients ayant un asthme modéré et léger sans différence statistiquement significative).

Les 6 patients ayant un asthme sévère avaient des statuts de la vitamine D insuffisants ($n=3$) et déficients ($n=3$).

Concernant le contrôle de l'asthme, la concentration moyenne de vitamine D chez les patients ayant un asthme partiellement ou non contrôlé était plus basse que chez les patients ayant un asthme bien contrôlé (13,12 ng/ml versus 18,52 ng/ml ; $p=0.27$). Le contrôle de l'asthme n'était pas corrélé de manière significative au taux sérique de la vitamine D avec $p=0,81$.

Discussion

L'hypovitaminose D pose un problème de santé publique dans le monde. Sa prévalence variait de 30 à 80% [5]. Holick avait trouvé, en 2007, environ 1 milliard de personnes souffrant d'un déficit en vitamine D [6]. Elle est de plus en plus fréquente chez les enfants et souvent sous diagnostiquée [7]. Une augmentation du déficit en vitamine D chez les enfants et les adolescents a été notée ces deux dernières décennies [5]. Dans une étude réalisée en Malaisie incluant 402 enfants âgés de 7 à 12 ans, 72,4% des enfants avaient un taux de vitamine D inférieur à 20 ng/ml.[8]. Une étude nationale multicentrique réalisée, en France, en 2014, incluant 326 enfants, sains, âgés entre 6 et 10 ans, avait montré qu'au moins le tiers de la population étudiée était déficitaire en vitamine D [9].

Notre étude a démontré que 92% de la population étudiée avaient une hypovitaminose D, une carence sévère ([25 OH Vitamine D] <10ng/ml) a été retrouvée dans 18% des cas, une carence modérée a été rapportée dans 45% des cas et une insuffisance a été retrouvée chez 29% des patients. Le statut normal n'était trouvé que chez 8% de notre population. En Tunisie, une étude cas/témoins (38 enfants asthmatiques versus 30 témoins), réalisée par Tangour

en 2014 [10], avait révélé une forte prévalence de l'hypovitaminose D aussi bien chez les asthmatiques que chez les témoins avec des taux respectifs de 66 et 60%. La [25 (OH) D] était respectivement de 17,5 et 20,75ng/ml chez les asthmatiques et chez les enfants sains.

• Facteurs potentiels influençant le taux de la vitamine D

Dans notre population, 68% de nos patients étaient âgés de moins de 9 ans et avaient une concentration moyenne de vitamine D de 16,8ng/ml un peu plus faible que la tranche d'âge 9-11 ans dont la concentration moyenne de vitamine D était de 19,2ng/ml. Cette différence pourrait être expliquée par une exposition solaire plus faible; 78% de nos patients vivaient dans des maisons enfermées, le temps passé à l'extérieur en plein air était réduit à cause d'un nouveau mode de vie (l'enfant est de plus en plus attiré vers l'intérieur de la maison avec les jeux vidéo, la télévision, le téléphone portable). Nous avons choisi de ne pas inclure ce paramètre, vu la subjectivité des réponses des parents des patients inclus. Cependant, des études ont pu dégager une corrélation positive directe significative entre la durée d'exposition au soleil et l'augmentation de la [25 (OH) D]. A New Delhi (Inde), une étude portant sur des écolières âgées entre 6-18 ans avait montré une corrélation significative entre la [25 (OH) D], la durée de l'exposition au soleil ($p=0,001$) et le pourcentage de surface corporelle exposée ($p=0,004$) [11]. Dans notre étude, la différence du taux vitamine D en fonction du genre était non significative. Cependant le taux sérique moyen chez les filles (15,5ng/ml) était plus bas que celui chez les garçons (19 ng/ml). Ce taux faible chez les filles pourrait être expliqué par le port des vêtements à manches longues, d'un mode de vie extérieur limité, la protection par les crèmes solaires, la petite taille de l'échantillon. Certaines études avaient montré que le taux de la vitamine D pour une peau claire est augmenté après un temps d'exposition de 10 minutes par opposition à une peau sombre ou cette synthèse est moindre [12]. Dans notre étude on n'a pu constater ce fait puisque la plupart de nos patients avaient une peau mate. Alors que l'étude NHANES avait montré que des taux sériques de 25 (OH) D <75 nmol/l étaient plus élevés chez les enfants noirs (92%) par rapport aux enfants blancs (59%) [13]. Notre étude n'avait pas montré d'association significative entre le taux sérique en vitamine D et l'IMC. La [25 (OH) D] était presque la même chez les asthmatiques qui avaient un IMC normal (17,9ng/ml) et ceux en surpoids (18,1ng/ml). Ceci pourrait être expliqué par la petite taille de l'échantillon. Par contre, ce taux était effondré chez les patients obèses (9,7ng/ml). Ce qui est concordant avec les données de la littérature étant donné que l'obésité ou le surpoids affecte la biodisponibilité de la vitamine D, cette dernière serait séquestrée dans les compartiments de masse grasse [14]. Une relation statistiquement significative a été retrouvée entre les taux de vitamine D chez les sujets non exposés au tabac (19.47 ng/

ml) par rapport aux sujets exposés à un tabagisme passif (15.27 ng/ml) ($p=0.04$), ce qui a été démontré dans la littérature. Certaines études avaient montré que la pollution diminuait la photosynthèse de la vitamine D. La pollution absorbe les rayons ultraviolets qui deviennent indisponibles pour la synthèse cutanée de vitamine D [15]. Notre étude n'avait pas montré d'association entre la [25 OH D] et la zone d'habitat. Pareil, nous n'avons pas montré d'association entre le taux sérique en vitamine D et le niveau socioéconomique. La [25 (OH) D] des enfants issus d'un bon niveau socio-économique était paradoxalement plus basse que ceux issus d'un moyen ou mauvais niveau socio-économique (14,2 ng/l versus 19 ng/ml). Des résultats similaires ont été démontrés par l'étude de Delhi, sur des enfants âgés de 6-18 ans, issus des niveaux socioéconomiques différents, la carence en vitamine D était fréquente chez les deux groupes ; 89,6% chez les enfants qui avaient un niveau socio-économique bas versus 91,9% celles ayant un bon niveau socioéconomique. Ceci pourrait être expliqué par le fait que les enfants des familles « riches » passaient moins de temps à l'extérieur par conséquent ils étaient moins exposés aux UV mais également par le manque de connaissances sur les bienfaits de la vitamine D [11].

L'apport exogène en vitamine D n'a pas pu être chiffré dans notre étude car la plupart des participants avait un niveau socio-économique moyen ou bas (80%) ce qui ne les encourage pas à consommer des produits enrichis en cette vitamine, ces produits étant coûteux dans le commerce. De plus les aliments les plus riches en vitamine D sont des produits peu courants dans l'alimentation quotidienne des enfants [16]. Une étude randomisée chez 290 écolières en bonne santé âgées de 6-17ans, avait démontré une relation significative entre la [25 OHD] et les apports alimentaires en cette vitamine [17].

Le faible niveau d'activité physique est actuellement reconnu comme un facteur de risque d'un déficit en vitamine D. Dans étude transversale menée en Arabie Saoudite incluant 503 enfants d'âge préscolaire 63% des enfants avaient une carence en vitamine D, l'inactivité physique à l'extérieur était significativement corrélée au déficit en vitamine D soit $p < 0,001$ [18].

• Interaction asthme et vitamine D

Le rôle de la vitamine D dans la prévention primaire de l'asthme est un domaine d'investigation active et découle d'études précliniques, soutenue principalement de l'implication de la vitamine D dans la croissance pulmonaire et le développement du système immunitaire [19,20].

Plusieurs revues avaient montré le rôle protecteur de la vitamine D dans la prévention de l'asthme et des autres manifestations allergiques sans pour autant pouvoir établir une relation de causalité [21,22]. Cependant le rôle protecteur de cette vitamine est controversé comme le démontre les études suivantes. En effet, Il a été démontré que certains poly-

morphismes du VDR prédisposant à la maladie asthmatique. En effet, les études génétiques au cours de l'asthme ont identifié plusieurs sites chromosomiques qui seraient en relation avec la maladie y compris le chromosome 12 (Région q13-23). Comme le VDR est codé par la région q12, une association entre les polymorphismes du VDR tels que la variante FOKI du VDR et une susceptibilité génétique pour l'atopie et l'asthme a été rapporté; la vitamine D aurait une action sur la balance TH1/TH2 ; le déficit en vitamine D favoriserait le déséquilibre TH2, la stimulation des cellules TH17 et l'inhibition des cellules Treg [22].

Mis à part son rôle dans la survenue de l'asthme, le déficit en vitamine D serait associé à une plus grande sévérité de la maladie asthmatique.

La relation entre déficit en vitamine D et hyperactivité bronchique a été étudiée par Chinellato et al. Dans une étude, incluant 45 enfants ayant un asthme léger à modéré, le taux de vitamine D était significativement plus bas chez les patients présentant une bronchoconstriction à l'effort (évaluée par spirométrie) que chez ceux qui n'en avaient pas [15]. Le déficit en vitamine D serait responsable d'une altération de la fonction respiratoire. En effet, Black et al ont démontré l'existence d'une corrélation positive entre le taux de la vitamine D et les volumes pulmonaires chez le sujet sain [23]. Dans une étude réalisée par Black et al en 2005 ayant inclus 14901 individus sains, il a été démontré que le VEMS et la CVF étaient significativement plus bas chez les patients ayant un taux de vitamine D inférieur à 40ng/ml avec une différence moyenne de 106 ml pour le VEMS et de 142 ml pour la CVF par rapport aux personnes ayant un taux de vitamine D supérieur à 80 ng/litre. Cet effet délétère du déficit en vitamine D sur la fonction respiratoire a été rapporté dans l'asthme dans plusieurs autres études [19].

Dans notre étude, nous n'avons pas pu démontrée une association entre déficit en vitamine D et une plus grande sévérité de la maladie asthmatique. Par ailleurs, la concentration moyenne de vitamine D chez les patients ayant un asthme partiellement ou non contrôlé était plus basse que chez les patients ayant un asthme bien contrôlé (13,12ng/ml versus 18,52 ng/ml ; $p=0.275$) sans que la différence ne soit statistiquement significative. Contrairement à plusieurs études qui avaient montré que le taux suffisant en vitamine D était corrélé de manière significative avec le bon contrôle de l'asthme et la diminution des hospitalisations pour exacerbations d'asthme. Chinellato et al ont montré à travers une étude incluant 75 enfants asthmatiques italiens que le taux de vit D était corrélé de manière positive avec l'ACT (Asthma Control Test) et qu'il était plus élevé chez les patients ayant un asthme contrôlé que chez les patients ayant un asthme non contrôlé [20].

La vitamine D permettrait de réduire le nombre d'exacerbations chez les enfants asthmatiques grâce à son rôle anti-infectieux. Il a été décrit dans une étude portant sur deux groupes d'enfants asth-

matiques et non asthmatiques menée par Lee Jet al que la vit D potentialiserait la réponse immunitaire contre le pneumocoque chez les sujets ayant des atopies et asthmatiques [21].

Dans une étude réalisée au Costa Rica, incluant 616 enfants asthmatiques âgés entre 6 et 14 ans, l'augmentation de taux du vit D était associée à une diminution du nombre d'hospitalisations pour crise d'asthme ($p=0,03$) et de recours aux traitements anti-inflammatoires au cours de l'année précédente ($p=0,01$) [12].

Quant aux besoins thérapeutiques, Deux études épidémiologiques réalisées par Brehm et al et Searing et al ont montré que le déficit en vitamine D était associé à l'utilisation accrue de médicaments anti-inflammatoires chez les enfants asthmatiques [19]. Ces études suggèrent donc que le déficit en vitamine D augmente la sévérité de l'asthme et augmente les besoins thérapeutiques. Nos résultats avaient montré que les taux moyens de vitamine D étaient moindres chez les patients sous CI associés à un μ LA par rapport aux enfants sous CI seuls sans que cette association ne soit statistiquement significative.

• Vitamine D et perspectives d'avenir :

A partir de ces données, l'intérêt d'une supplémentation en vitamine D pour prévenir la survenue de ces exacerbations a été étudié. Majak et al ont pu démontrer dans une étude en double aveugle (vitamine D versus placebo) qu'une supplémentation en vitamine D (500 UI de cholécalciférol) durant la période entre septembre et décembre chez des enfants asthmatiques âgés entre 5 et 18 ans permettait d'avoir une diminution du nombre d'exacerbations d'origine infectieuse même sans avoir d'augmentation du taux de vitamine D sanguin [24].

Dans une seconde étude randomisée en double aveugle réalisée sur des écoliers japonais destinée à protéger contre la grippe, la supplémentation en vitamine D à la dose 1200 UI tous les jours pendant 4 mois avait un effet plus important dans le sous-groupe d'enfants asthmatiques et a fait diminuer le nombre d'exacerbations de 93% par rapport aux enfants asthmatiques ayant reçu un placebo. D'après cette étude, la supplémentation en vitamine D permettait de réduire le portage du virus influenzae A (diagnostiqué sur écouvillonnage nasal) chez ces enfants asthmatiques sans modifier le portage du virus influenzae B [25].

La majorité des études réalisées à ce jour sont des études épidémiologiques et observationnelles qui génèrent des hypothèses mais ne prouvent pas de causalité. Il est particulièrement difficile d'annuler les biais associés aux pathologies elles-mêmes et aux taux de vitamine D tels que l'activité physique, la consommation de lait et l'indice de masse corporelle. La supplémentation en vitamine D est actuellement recommandée de façon systématique. Elle est indiquée chez tous les enfants jusqu'à l'âge de 18 ans selon les dernières recommandations américaines et européennes à des doses journalières de 400U à

800U avec des doses doublées en cas de facteurs de risques d'hypovitaminose D [26]. Cette pratique n'est toujours pas recommandée en Tunisie, cela pourrait être discuté étant donné les particularités de notre population et climat (exposition au soleil, peau mate...). Le dosage de la vitamine D et la supplémentation des enfants asthmatiques ne figurent pas dans notre pratique quotidienne jusqu'à ce jour. S'il n'est pas utile d'effectuer des dosages systématiques, il est logique de recommander : une exposition raisonnable à la lumière naturelle sous forme d'activité de plein air, une consommation régulière (en respectant les limites préconisées) de poissons gras, d'œufs, de laitages enrichis, d'huiles végétales enrichies ou de céréales enrichies, ainsi qu'une supplémentation en cas de pathologie liée à une déficience, chez les nourrissons, les personnes âgées, les femmes enceintes, et les sujets peu exposés au soleil ou n'arrivant pas à assurer des apports corrects [27].

Conclusion

La relation entre asthme et vitamine D est complexe et demeure à ce jour controversée. Néanmoins, les actions immuno-modulatrices de la vitamine D sont actuellement admises laissant supposer un rôle dans la genèse de l'asthme. Des essais cliniques sont en cours pour prouver les bénéfices de la supplémentation en vitamine D qui représente une voie prometteuse dans la recherche sur l'asthme. Elle est peu coûteuse ; ses modalités d'administration restent à ce jour à définir. Un dépistage et une correction de l'hypovitaminose D chez les enfants asthmatiques surtout au moment du diagnostic semble contribuer à l'amélioration du contrôle de l'asthme, qui reste toutefois multifactoriel.

Conflit d'intérêt : aucun

Références

- [1] Dutau G. Vitamine D, immunité, asthme et symptômes d'atopie *Médecine & enfance*. 2013;33(4):117-305
- [2] Mailhot G; White JH. Vitamin D and Immunity in Infants and Children. *Nutriments*. 2020;12:1233-62.
- [3] 3. Lougheed MD, Lemiere C, Ducharme FM. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. *Can Respir J*. 2012;19:127-64.
- [4] Souberbielle JC, Prié D, Courbebaisse M. Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D. *Revue Francophone des laboratoires* 2009;414: 31-9.
- [5] 5. Holick MF. Vitamin D deficiency in 2010: health benefits of vitamin D and sunlight: a D-bate. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(2):73-5.
- [6] Elsammak M, Al-Wossaibi A, Al-Howeish A, Alsaeed J. High prevalence of vitamin D deficiency

- cy in the sunny Eastern region of Saudi Arabia: a hospital-based study. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2011;17(4):317-22.
- [7] Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18:153-65.
- [8] Khor GL, Chee W SS, Shariff ZM, Poh KB, Arumugam M, Rahman G et al. High prevalence of vitamin D insufficiency and its association with BMI-for-age among primary school children in Kuala Lumpur, Malaysia. *BMC Public Health*. 2011;11:95.
- [9] Bener A, Al-Ali M, Hoffmann GF. Vitamin D deficiency in healthy children in a sunny country associated factors. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2009;60(suppl 5):60-70.
- [10] Tangour E. Rôle du déficit en vitamine D dans la sévérité et le contrôle de l'asthme de l'enfant [Thèse]. *Médecine: Tunis* ; 2014. 51p.
- [11] Puri S, Marwaha RK, Agarwal N, Tandon N, Agarwal R, Grewal K et al. Vitamin D status of apparently healthy schoolgirls from two different socioeconomic strata in Delhi: relation to nutrition and lifestyle. *British Journal of Nutrition*. 2008;99(4):876-82.
- [12] Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P, et al. Vitamine D: effet osseux et extra-osseux; recommandations de bon usage. *La Presse Médicale*. 2009;38 (1):43-54.
- [13] Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics*. 2009;124 (5):1404-10.
- [14] Souberbelle JC. Effets classiques et non classiques de la vitamine D Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition. 2011;5, 163-71
- [15] Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 1995;61 Suppl3:S638-S45.
- [16] IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Committee to review dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington: National Academies Press; 2011.
- [17] Marwaha RK, Tandon N, Agarwal N, Puri S, Agarwal R, Singh S, et al. Impact of two regimens of vitamin D supplementation on calcium-vitamin D-PTH axis of schoolgirls of Delhi. *Indian Pediatrics*. 2010;47(9):761-9.
- [18] Kensarah OA, Jazar AS, Azzeh FS. Hypovitaminosis D in Healthy Toddlers and Preschool Children from Western Saudi Arabia. *Int J Vitam Nutr Res*. 2015;85 (1-2):50-60. 2011;11:95.
- [19] Zosky GR, Berry LJ, Elliot JG, James AL, Gorman S, Hart PH. Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:1336-43.
- [20] Pfeffer PE, Hawrylowicz CM. Vitamin D in Asthma: Mechanisms of Action and Considerations for Clinical Trials. *Chest*. 2018;153:1229-39
- [21] Saadoon A, Ambalavanan N, Zinn K, Ashraf AP, MacEwen M, Nicola T. Effect of Prenatal versus Postnatal Vitamin D Deficiency on Pulmonary Structure and Function in Mice. *Am. J. Respir. Cell Mol Biol*. 2017;56:383-392
- [22] Garland C, Garland F, Gorham E, Lipkin M, Newmark H, Mohr S et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006;96(2):25261. Schoindre Y, Terrier B, Kahn J-E, Saadoun D, Souberbelle J-C, Benveniste O, et al. Vitamine D et auto-immunité. Première partie: aspects fondamentaux. *La Revue de Médecine Interne*. 2012;33(2):80-6.
- [23] Carnevale V, Modoni S, Pileri M, Di Giorgio A, Chiodini I, Minisola S, et al. Longitudinal evaluation of vitamin D status in healthy subjects from southern Italy: seasonal and gender differences. *Osteoporos Int*. 2000;12(12):1026-30
- [24] Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, Kronberg-Kippilä C, Ahonen S, Nevalainen J et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:875-82.
- [25] Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Mela-med ML. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006 *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:1195-202.
- [26] J. Bacchetta, T. Edouard, G. Lavernye, J. Bernard, A. Bertholet-Thomas, M. Castanet et al. Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations: A French expert consensus paper. *Archive de Pédiatrie*. 2022 March; 29 (4), 312-325.
- [27] Mailhot G; White J H. Vitamin D and Immunity in Infants and Children. *Nutriments*. 2020; 12, 1233-62.

Clinical Characteristics and Treatment Response of Childhood Lichen Planus: Insights from a Tunisian Study

Khamassi. I^(1,2), Barbaria. W^(1,2), Zribi. H⁽³⁾, Ben Osman. A⁽³⁾

⁽¹⁾ Pediatric department – Habib Bougatfa Hospital; Bizerta-Tunisia

⁽²⁾ Tunis El Manar University. Faculty of medicine of Tunis-Tunisia

⁽³⁾ Dermatology department- La Rabta hospital; Tunis-Tunisia

RÉSUMÉ

Le lichen plan (LP) est une affection dermatologique auto-immune inflammatoire chronique rarement rencontrée chez les enfants, avec des données limitées dans la littérature au continent indien. Nous avons mené une étude rétrospective au service de dermatologie de l'hôpital La Rabta à Tunis afin de préciser les caractéristiques épidémiologiques, les manifestations cliniques et les réponses au traitement du LP chez les enfants sur une période de deux décennies. Parmi les 255 patients atteints de LP, 11 (4,3 %) étaient des enfants de moins de 18 ans. L'âge médian de début était 15 ans. Le sex ratio hommes-femmes était 1,7. Le prurit était un symptôme constant, avec une atteinte cutanée observée dans la plupart des cas. Le LP classique était la variante morphologique prédominante. L'analyse histopathologique a confirmé le diagnostic en révélant des caractéristiques spécifiques. Les résultats du traitement sont variables : certains patients présentant une résolution complète et d'autres une amélioration partielle. Les cas de LP actinique ont montré des récurrences saisonnières.

Notre série précise certaines caractéristiques épidémiologiques et cliniques du LP chez les enfants en Tunisie. Des études prospectives sont nécessaires pour mieux comprendre l'incidence et les facteurs pronostiques de cette maladie.

Abstract

Lichen planus (LP) is an autoimmune, chronic inflammatory dermatological condition seldom encountered in children, with limited data available outside the Indian subcontinent.

This retrospective study delves into the epidemiological characteristics, clinical features, and treatment responses of LP in Tunisian children, spanning two decades. Among 255 LP patients, 11 (4.3%) were children aged 18 or younger. The median age of onset was 15 years, with a male-to-female ratio of 1.7. Pruritus was a universal symptom, with skin involvement observed in most cases. Classic LP was the predominant morphological variant. Histopathological analysis confirmed the diagnosis, revealing characteristic features. Treatment outcomes varied, with some patients experiencing complete clearance and others partial improvement. Actinic LP cases exhibited seasonal recurrences.

Our series specifies some epidemiological and clinical features of LP in Tunisian children. The data from the literature is insufficient to determine the characteristics of LP in children. Prospective studies are needed for a better understanding of the incidence and prognostic factors of this disease.

Key-words: Lichen planus ; Child ; Skin disease

Introduction

Lichen planus (LP) is a chronic autoimmune disorder characterized by inflammatory manifestations. It is an uncommon dermatosis in children and its prevalence is different regarding age groups and geographical contexts. While the literature offers comprehensive insights into adult LP, childhood occurrences remain rare and the most reports are from Indian subcontinent. In this study, we present the epidemiologic characteris-

tics, clinical features and response to treatment of LP in a serie of tunisian children.

Materials and methods

A retrospective study spanning two decades was conducted. We collected pediatric LP cases at the La Rabta hospital's dermatology department. Patients aged ≤ 18 years with LP or its variants were included. The diagnosis of cutaneous LP was considered if suggestive clinical features and histologic proof. In

Corresponding author :

Dr Khamassi Ichrak :

E-mail: Khamassi.ichrak@gmail.com

the cases of nails affection without skin involvement, the diagnosis was made clinically. Demographic details, lesion characteristics, histopathology findings, therapeutic interventions, and treatment outcomes were recorded.

Results

Among the 255 LP-diagnosed patients during the study period, a subset of 11 children (4.3%) met the inclusion criteria. All belonged to the Tunisian population. Mean onset age was 15 years and varies from 6 years and 2 months to 17 years and 10 months. Male predominance was observed (male-to-female ratio of 1.7). There was no history of drug intake prior to the onset of LP. No positive family history of similar disease was available. The mean interval between the onset of symptoms and consultation was 6.7 months. All patients with skin involvement had pruritus of varied severity. The involvement of skin was observed in nine cases. Cutaneous lesions were associated to mucosal involvement (figure 1) in one patient (n°5) and to nails involvement in another patient (n°2).



Figure 1: Buccal réticulate plaque

Nails involvement was isolated in two cases (n°1 and 7). One patient (n°1) had a twenty nail syndrome (figure 2a).



Figure 2a : Twenty nails syndrome



Figure 2b : improvement after treatment

Widespread lesions were observed in 4 cases (n°2,5,6,11) (figure 3).



Figure 3: Annular actinic LP

The limbs were the most common sites of the lesions (nine cases). The involvement of the soles was observed in one case (n°2). The most common morphologic variant seen was classic LP (7 cases). Two patients had actinic LP (n°8,10) (figure 4).



Figure 4: Association of linear and actinic LP

Linear lesions were observed in two cases (n°3,10). Patient n°10 showed bowth linear and actinic LP (table 1).

Table 1 : Patients characteristics

A/G	onset/consultation	Topography	Type of lesions	Type of LP
6y4m/M	2m	20 Nails	Longitudinal ridging Nail plate thinning	20 nails dystrophy
17y/F	7m	UEs,T,S,FN	Violaceous pigmented scaly papules Longitudinal ridging splitting of nails	Classic LP
15y3m/M	3m	UEs, LEs,Df,T,P	scaly linear papules scaly papules Translucent papules	Linear LP+Lichen nitidus
18y/F	3y	Scalp,In F	Erythematous papules with violaceous center	Classic LP
17y/M	2m	T,UEs,Bm	Pigmented papules Oral reticulate plaque	Classic LP
9y/F	1m	UEs, LEs,T ,Df,Dh	Violaceous papules Translucent papules koebner	Classic LP micro
17y/M	NR	LBT ,RI RM	Total dystrophy+pterygium	nail Nail LP
18y/F	2m	UEs,F,N	Annular papules Translucent papules	pigmented micro Actinic LP
16y/M	NR	UEs, LEs	Violaceous papules	Classic LP
14y /M	2,5m	F,N ,T, UEs	Scaly annular pigmented papules Linear Translucent	LP+ Actinic LP

Association of linear LP and lichen nitidus was observed in one case (n°3). Histopathologic examination was performed in all cases with skin involvement. Nail and mucosal involvement were not verified by biopsy specimens. All patients demonstrated a bandlike lympho-histiocytic infiltration, hyperkeratosis and orthokeratosis. Pigment incontinence was seen in five cases (n°1,2,3,8,10,11) and acanthosis in three cases (n°2,4,8). The presence of numerous melanophages confirmed the diagnosis of actinic LP in two patients. The biopsy specimen of a translucent papule in case n°3 showed an expanded dermal papillae containing a dense epitheloid infiltration confirming the diagnosis of lichen nitidus.

Details of the treatment offered to the patients are presented in table 1

Table 2 : Treatment data

1	Topical corticosteroid under occlusion
2	Topical corticosteroid, Oral corticosteroids Antihistamines
3	Topical corticosteroid
4	Topical corticosteroid, Anti histamines
5	Topical corticosteroid, Antihistamines
6	Topical corticosteroid, Antihistamines photoprotection
7	Topical corticosteroid under occlusion
8	Topical corticosteroid, Antihistamines photoprotection
9	Topical corticosteroid, Antihistamines

A/G : age /gender ; y :years ; m :month ; M : male ; F :female ; NR :not recorded; UEs : upper extremities ; T :trunk ; S :soles ; FN :finger nails ; LEs :lower extremities ; P :penis ; InF :inguinal fold ; Bm :buccal mucosa ; Df :dorsum of feet ; Dh :dorsum of hands ; LBT : left big toenail ; RI :right index ; RM :right major ; F :face ; N :neck. The mean duration of follow up was 7 months and varies from 2 to 21 months. Four patients had complete clearance after a mean treatment duration of nine weeks (n°3,6 8 ,9). Four other patients had partial improvement (n°1,2,7,10). Patients with actinic LP had recurrence of lesions in summer.

Discussion

The epidemiology and clinical nuances of childhood LP unveil distinct patterns. While adult LP prevalence approximates 1% of the general populace [1], childhood occurrences are rarer, constituting merely 2-3% [2-7] of cases and 2.5-5% of pediatric dermatoses [8,9]. Prevalence is higher It seems more frequent among arabs and indian with a frequency of 7,5-11,2% [10, 11]. In our study the LP occurs in childhood in 4,3% of all cases. The average age of onset in the largest pediatric series varies from 7.1 to 10 years while The age of onset is older in our study (8,9,12-15). Childhood LP occurs at any age and to our knowledge the youngest case reported is aged 15 days [8,16]. Handa and Nnoruka found that the lesions occurred earlier in boys than in girls [9,17]. As in literature data, there was a slight boys predominance among our patients [8,9,17]. Sharma found a ratio of almost 2 boys :1 girl [12]. Kanwar

explains this fact by a higher frequency of consultation for dermatological lesions in indian boys compared to girls [8]. The frank predominance of boys, found in the series of Balasubramaniam is explained by the Indian origin of the majority of patients [15]. As has been documented by all pediatric series, the limbs were the most commonly affected. The involvement of the trunk represented the second localisation (Table 3).

Table 3 : Distribution of the different locations of lesions according to published series

Authors	Nb of cases	Localisation of lesions					
		limbs	trunc	Face	scalp	nails	mucosa
Kanwar [15]	100	54	14	-	12	-	-
Handa [16]	87	60	14	10	-	-	-
Sharma [23]	50	35	11	3	-	-	1
Nnoruka [12]	13	9	3	-	1	4	-

Koebner phenomenon was seen in only one patient. It was frequent (24-38% of cases) in the series of Nnoruka [12], Handa [16], Sharma [12] and Kanwar [3]. It is however found in only 6% of cases in the series of Kanwar [8] and in only one patient in the series of Balasubramaniam [26].

The lesions were wide spread in four cases. The disseminated nature of the lesions is more common in children [15,17-19]. One patient had an asymptomatic reticulate plaque in the buccal mucosa with concomitant skin lesions. In the series of Kabita [20] erosive form is more common (63%) unlike other series where the reticular form predominates [8,9,21]. Nail LP was observed in three patients. Isolated typical nail LP with total onychodystrophy and pterygium was diagnosed in one case. Nail LP with longitudinal ridging and splitting concomitant to typical skin lesions was diagnosed in another case. In one patient the 20 nails showed evident thinning associated to nail plate roughness caused by excessive longitudinal striations.

Nail involvement is seen in 1 to 15% of cases in adult [1,2,10,22-24]. Tosti [25] found that the ingueal LP occurs during childhood in 10.8% of cases. It represents 6.8% of the nail pathology in children and 4% of pediatric dermatosis. The author conclude that the frequency of pediatric LP would be underestimated. Classic LP was the commonest variant observed. its frequency varies from 42% to 76% in several pediatric series [3,8,9,11-13,26]. However, one patient from six in the series Milligan has the classical form of LP [27]. According to Dammak this form is not a majority among children in southern Tunisia [28]. The linear LP was seen in two patients. This variant is known to be more common in children than in adults. However, several publications report a higher frequency in adults [9, 29, 30]. Two

patients had an annular actinic LP. One of them had a combination of linear and actinic LP. In our series, an association of lichen nitidus and lichen planus has been described. In the series of Kanwar [8], this association was found in 5% of cases. The prognosis of childhood LP is not well known. In our study, the response to treatment is partial or absent in half of cases.

Conclusion

Our series specifies some epidemiological and clinical features of LP in tunisian children. To our knowledge this is the largest Tunisian series about childhood LP. Prospective studies are needed for a better understanding of the incidence and prognostic factors of this disease.

Conflict of interest : None

References

- [1] Pihelkowi MR, Daoud MS. Lichen planus. Dans: wolff K, Goldsmith LA, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. 7th ed. New York: Mc Graw-Hill 2008;244-255.
- [2] Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. J Am Acad Dermatol 1991;25:593-619.
- [3] Kanwar AJ, Handa S, Grosh S et al. Lichen planus in childhood a report of 17 patients. Pediatr Dermatol 1991;8:288-91.
- [4] Marshman G. Lichen planus. Austr J Dermatol 1998;39:1-13.
- [5] Michel JL, Montelmard N, Fond L et al. Lichenoid eruptions in child. Arch Pediatr 1998;5:909-15.
- [6] Rybojad M, Moraillon I, Cordoliane F et al. Lichen planus in the child: 25 cases. Clinical follow up and therapeutic aspects. Ann Dermatol Venereol 2000;127:661.
- [7] Tasanen K, Renko M, Kandelberg P, Herva R, Oikari A. Childhood Lichen planus after simultaneous measles-mumps rubella and diphtheria-tetanus-pertussis-polio vaccinations. Br J Dermatol 2008;158:646-8.
- [8] Kanwar AJ. Lichen planus in childhood: report of 100 cases. Clin Exp Dermatol 2009;35:257-62.
- [9] Handa S, Sahoo B. Childhood Lichen planus: a study of 87 cases. Int J dermatol 2002;41:423-7.
- [10] Kanwar AJ, Belhaj MS. Lichen planus among Arabs : a study from Libya. J Dermatol 1984;11:93-6
- [11] Ben Yahya K, Kourda M, Kennou H, Souissi R. Le lichen : à propos de 100 cas. Maghreb médical. 1998;324:12-3.
- [12] Sharma R, Maheshwari V. Childhood Lichen planus: a report of fifty cases. Pediatr Dermatol 1999;16:345-8.
- [13] Nanda A, Al-Ajmi HS, Sabah H, Al-hassawi F, Al-Salah QA. Childhood Lichen planus: a report of 23 cases. Pediatr Dermatol 2001;18:1-4.
- [14] Rybojad M et al. Lichen plan de l'enfant, 12 cas. Ann Dermatol Venereol. 1998;125:679-81.
- [15] Balasubramaniam P, Ogboli M, Moss C. Lichen planus in children: review of 26 cases. Clin Dermatol 2008;33:457-9.
- [16] Pusey WA. A Lichen planus in an enfant less than 6 months old. Arch Dermatol Syph 1992;19:671-2.
- [17] Nnoruka Msc. Lichen planus in African children: a study of 13 patients. Pediatr Dermatol 2007;24:495-8.
- [18] Kanwar JA, Dipankar Dc. Lichen planus in children. India J Dermatol Venereol 2010;76:366-72.
- [19] Rybojad M, Moraillon I, Laglenne S. Lichen plan de l'enfant 12 cas. Ann Dermatol Venereol 1998;125:679-81
- [20] Kabita C, Bhattacharya S, Mukherjee CG, Ma sumdar A. A retrospective study of oral lichen planus in pediatric population. J Oral Max Path 2012;16:363-7.
- [21] CWoo VL, Manchanda-Gera A, Park DS, Yoon AJ, Zegarilli DJ. Juvenile oral lichen planus: a report of 2 cases. Pediatr Dent 2007;29:525-30.
- [22] Black MM. Lichen planus and lichénoïde disorders. Dans: Champion RH, Burton JL, Burns DA, eds. Text Book of Dermatology, 5th ed. Oxford:Blackwell 1992:1995-8
- [23] Samman PD. The nails in lichen planus. Br J Dermatol 1961;73:288-92.
- [24] Perès Oliva N, Vaquero EV. Lichen planus of the nails. Cutis 1993;52:171-2.
- [25] Tosti A, Piraccini BM, Cambiaghi S, Jorizzo M. Nail lichen planus in children clinical features, response to treatment and long-term follow-up. Arch Dermatol 2001;137:1027-32.
- [26] Luis-Montoya P, Dominguez-Soto L, Vega-Memije E. Lichen planus in 24 children with review of the literature. Pediatr Dermatol 2005;22:295-8.
- [27] Milligam A, Graham-Brown RA. Lichen planus in children- a review of six cases. Clin Exp Dermatol 1990;15:340-2.
- [28] Dammak A, Masmoudi S, Boudaya S et al. Lichen plan actinique de l'enfant (à propos de 6 cas). Archiv pédiatr 2008;15:111-4.
- [29] Hartl C, Steen KH, Wegener H. Unilateral linear Lichen planus with mucous membrane involvement. Acta Dermatol Venereol 1999;79:145-6.
- [30] Long CC, Finally AY. Multiple linear Lichen planus in the lines of Blaschko. Br J Dermatol 1996;5:75-6.

Etude des connaissances et des pratiques des mères ayant des enfants atteints de la maladie cœliaque

Knowledge and practices of mothers with children with celiac disease

Hamouda. S ^(1,2), Trabelsi. I ^(1,2), Gouja. M ⁽¹⁾, Ben Romdhane. M ^(1,2), Ben Lakhal. A ⁽³⁾, Lahmer. L ⁽³⁾, Khalsi. F ^(1,2), Boussetta. K ^(1,2)

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

⁽²⁾ Faculté de Médecine de Tunis, Université Al Manar, Tunis, Tunisie.

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

Résumé

Introduction : La maladie cœliaque (MC) est une maladie auto-immune déclenchée par l'ingestion de gluten. Son traitement est un régime sans gluten (RSG) à vie. Nos objectifs étaient d'évaluer les connaissances des mères d'enfants malades sur la MC et le RSG et leurs pratiques au quotidien.

Méthodes : Etude basée sur un questionnaire adressé en février et mars 2021 à 38 mères de 39 enfants cœliaques pris en charge à Tunis.

Résultats : L'âge moyen de nos patients était de 8,1±4,19 ans. Leur MC évoluait depuis 4 ans en moyenne. Parmi les 11 questions portant sur la MC, 17,9% des mères ont répondu correctement à toutes les questions et 7,7% n'avaient répondu qu'à 4 questions. Les connaissances étaient meilleures lorsque le patient était jeune, et les niveaux éducationnels et socioéconomique étaient élevés (p de 0,002 à 0,017). Toutes les céréales permises et interdites étaient connues sauf l'avoine, source de contamination dans 20,5% des cas. Tous les patients étaient exposés à une contamination au gluten par au moins un des 33 aliments non autorisés étudiés. Les connaissances sur le RSG étaient meilleures lorsque les niveaux éducationnel et socio-économique étaient élevés (p de 0,0011 à 0,017). Enfin, 30,8% des mères ne lisaient pas les étiquettes des aliments emballés et la majorité ne respectait pas les consignes susceptibles de limiter le risque d'une contamination croisée.

Conclusion : Une amélioration de l'éducation des patients et de leurs parents est nécessaire afin d'optimiser leurs connaissances, le RSG à suivre, l'emploi de l'étiquetage, et la lutte contre la contamination croisée.

Mots clés : Maladie cœliaque ; Régime sans gluten ; Etiquetage ; Contamination croisée ; Questionnaire

Abstract

Introduction : Celiac disease (CD) is an auto-immune disease caused by the ingestion of gluten. CD treatment is based on a lifelong gluten-free diet (GFD). Our study aimed at assessing the knowledge of celiac children's mothers about CD and GFD and their practices.

Methods : A study based on a questionnaire conducted in February and March 2021 in 38 mothers of 39 celiac children managed in Tunis.

Results : Our patients were 8.1±4.19 years old on average. Their CD was diagnosed 4 years ago on average. Of the 11 questions about CD, 17.9% of the mothers answered all the questions correctly and 7.7% answered only 4 questions. The knowledge was better when the patient was young, and the educational and socio-economic levels were higher (p ranged from 0.002 to 0.017). All permitted and prohibited grains were known except oats, which were the source of contamination in 20.5% of the cases. All patients were exposed to gluten contamination from at least one of the 33 non-permitted foods studied. Knowledge about GFD was better when educational and socio-economic levels were higher (p ranged from 0.0011 to 0.017). Finally, 30.8% of the mothers did

Corresponding author :

Dr Samia Hamouda : Service de Médecine Infantile B, Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis, Faculté de Médecine de Tunis, Université Al Manar, 1007, Bab Saadoun El Jabari, Tunis, Tunisie

Tel : 98 95 27 10

E-mail: samia.hamouda@gmail.com

not read labels on packaged foods and the majority did not follow instructions that could limit the risk of cross-contamination.

Conclusion : Improving the education of patients and their parents is essential to optimize the knowledge of CD and GFD, labeling use, and cross-contamination limitation.

Keywords: Celiac disease; Gluten-free diet; Labeling; Cross-contamination; Questionnaire

Introduction

La maladie coéliqua (MC) est une entéropathie auto-immune chronique déclenchée par l'ingestion de gluten. Le gluten, par sa fraction appelée gliadine, engendre une réponse inflammatoire dans l'intestin qui entraîne une atrophie villositaire totale ou subtotale de la muqueuse intestinale, une hyperplasie des cryptes et une lymphocytose intraépithéliale [1]. La MC est une pathologie ubiquitaire survenant à tout âge [2]. Sa prévalence est difficile à déterminer à cause des formes asymptomatiques et atypiques [3]. Elle est estimée entre 0,7% et 1%. Elle est plus faible en Amérique du sud (0,4%) [2] et plus forte dans le désert du Sahara algérien (5,6%) [4]. En Afrique du nord (Algérie, Tunisie, Libye, Egypte), l'incidence de la MC varie de 0,28 % à 5,6% [4]. Selon une étude tunisienne sur des donneurs du sang sains en 2006, la prévalence de la MC était d'environ 1/700 (1,4/1000) [5]. Une autre étude a estimé qu'elle était de 1/157 (0,6%) chez les écoliers tunisiens [6]. L'unique traitement de la MC est le régime sans gluten (RSG) strict à vie. L'instauration d'un RSG efficace nécessite des conseils et des instructions approfondis et répétés au patient, de même qu'une motivation continue. Les bénéfices du RSG sont essentiellement la suppression des symptômes, la normalisation des explorations et la protection contre les complications comme l'ostéoporose, l'anémie sévère et le cancer [7, 8]. Cependant, ce régime est contraignant surtout dans notre société étant donné que notre alimentation se base sur les céréales et leurs dérivés. En Tunisie, 51,5% de l'apport calorique des tunisiens est couvert par les céréales. Sachant que les mères sont considérées comme le principal acteur dans le contrôle de l'alimentation des enfants en Tunisie, les objectifs de notre étude étaient d'évaluer leurs connaissances sur la MC et le RSG en cas d'enfants atteints, ainsi que leurs pratiques au quotidien.

Méthodes

1. Type et population de l'étude

Notre étude était observationnelle descriptive et transversale. Entre février et mars 2021, nous avons adressé un questionnaire aux mères d'enfants atteints de MC. Les patients étaient suivis au sein du service de médecine infantile B à l'hôpital d'enfants Béchir Hamza ou recrutés à travers l'Association Tunisienne de la MC (ATMC). Nous avons inclus les patients âgés de 2 à 15 ans dont la maladie était confirmée par une sérologie positive et une biopsie intestinale, leur RSG était suivi pendant au moins trois mois, et pour qui l'achat des produits industriels était régulier. Notre échantillon se composait au final de 38 mères de 39 enfants atteints de MC.

2. Recueil des données

Les données étaient collectées à partir du questionnaire qui comportait quatre parties.

- La partie 1 incluait les données sociodémographiques du patient, le niveau d'éducation et le niveau socio-économique des parents, les antécédents pathologiques, et les caractéristiques de la MC du patient.

- La partie 2 incluait les connaissances de la mère sur la MC.

- La partie 3 incluait les connaissances de la mère sur le RSG. Le régime portait sur la consommation des céréales, leurs dérivés et 33 produits susceptibles d'entraîner une incertitude et une ambiguïté sur l'existence ou l'absence du gluten. La classification correcte des aliments autorisés ou interdits était déterminée à l'aide de la liste alimentaire de l'ATMC de 2018 avec une mise à jour à partir de l'étiquetage des produits mis sur le marché.

- La partie 4 incluait des situations possibles de contamination croisée et évaluait la vérification des étiquettes des produits vendus chez l'épicerie ou le magasin.

L'enquête durait environ 20 minutes pour les personnes qui avaient des connaissances optimales et qui n'avaient pas de demandes spécifiques. La durée était prolongée, pouvant aller jusqu'à 45 minutes, quand la collecte des données montrait des connaissances sur la MC à approfondir ou des erreurs du régime alimentaire à corriger.

3. Analyse statistique

Nous avons utilisé le logiciel SPSS version 24 pour la saisie et l'analyse statistique des données. Les variables qualitatives étaient décrites par la proportion. Les variables quantitatives étaient étudiées par la moyenne et l'écart-type. Nous avons recherché des associations entre les variables qualitatives et les variables quantitatives à l'aide de test de Student (test t). Pour les variables quantitatives, le test ANOVA a été utilisé permettant ainsi une analyse multi-variée. Pour l'étude des corrélations entre les variables quantitatives, nous avons cherché le coefficient de corrélation r de Pearson. Le seuil de signification considéré était un « p » égal à 0,05.

4. Approbation éthique

Toutes les participantes ont fourni leur consentement éclairé avant de répondre au questionnaire. L'enquêteur, après l'explication des buts de l'étude, s'engageait à respecter le secret médical et éthique. L'analyse des données s'est déroulée dans l'anonymat. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'hôpital d'enfants Béchir Hamza.

Résultats

1. Données démographiques

Le questionnaire a été mené chez 38 mères de 39 patients atteints de MC, dont huit ont été recrutées dans le service de médecine infantile B à l'hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis et 30 de l'Asso-

ciation Tunisienne de la MC. Nos patients étaient répartis en neuf garçons et 30 filles soit une sex-ratio (garçon/fille) de 0,3. Leur âge moyen était de 8,1±4,19ans avec des extrêmes allant de 2 ans et 2 mois à 15 ans. Ils étaient issus de parents consanguins dans 18% des cas. Les deux tiers des mères et environ la moitié des pères (51%) avaient un niveau d'instruction universitaire. Le niveau socio-économique était considéré mauvais dans 38% des cas, moyen dans 44% des cas et bon dans 18% des cas.

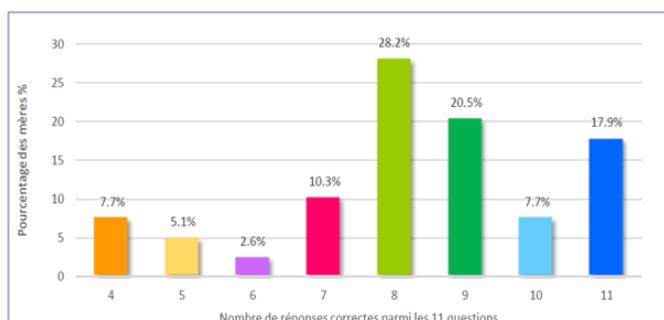
2. Caractéristiques de la MC chez nos patients

La maladie a été diagnostiquée à l'âge de 3 ans et 9 mois en moyenne avec des extrêmes allant de 9 mois à 13 ans. Au moment de notre étude, elle évoluait depuis 4 ans et 2 mois en moyenne avec des extrêmes allant de 3 mois à 13 ans. La présentation de la maladie était hétérogène chez nos patients. Elle était typique dans 43% des cas, silencieuse dans 31% des cas et atypique dans 26% des cas. La MC a été confirmée dans tous les cas par une sérologie positive de la MC et une histologie évocatrice. Six de nos patients avaient un diabète de type 1 associé.

3. Connaissances des mères sur la MC

Notre enquête a montré que 94,9% des mères savaient que l'ingestion du gluten était la cause la MC et 69,2% connaissaient la notion de l'auto-immunité. Par contre, 84,6% ne connaissaient pas que la gliadine était la fraction toxique du gluten et 43,6% ne savaient pas que le gluten était une protéine. Environ le quart des mères (25,6%) pensait que la MC était épisodique et non pas chronique et qu'à la puberté ou après un régime bien conduit la MC disparaîtrait. La majorité des mères (79,5%) savaient que les symptômes de la MC pouvaient être typiques, atypiques ou absents. La notion de l'atrophie villositaire était connue par 84,6% des mères. Toutes les mères savaient que le traitement était un RSG strict. Cependant, le quart d'entre elles ne savaient pas ce régime aboutissait à la normalisation de l'histologie et de la sérologie du patient. La rechute de la MC provoquée par un écart du RSG était méconnue par 12,8% des mères. De même, les complications de la MC étaient méconnues par 20,5% des mères. Ainsi, globalement, sur les 11 questions concernant les connaissances des mères sur la MC, 17,9% des interrogées ont répondu correctement à toutes les questions et 7,7% n'avaient répondu correctement qu'à quatre questions (Figure 1).

Figure 1: Evaluation globale des réponses des mères de nos patients sur la connaissance de la maladie coeliaque



L'étude analytique de nos données a montré qu'il existait une relation significative entre une bonne connaissance de la mère sur la MC et l'âge de l'enfant ($p=0,003$), le niveau d'études de la mère ($p=0,002$), et le niveau socioéconomique ($p=0,017$). Ainsi, de façon indépendante, plus le patient était jeune, plus le niveau éducationnel de la mère était haut, et plus le niveau socioéconomique était élevé, meilleures étaient les connaissances de la mère sur la MC.

4. Connaissances des mères sur le RSG

Toutes les mères savaient que le blé, l'orge et le seigle contenaient du gluten à l'inverse du maïs et du riz. Par contre, l'avoine représentait une source de contamination pour 20,5% de notre population. Par ailleurs, le sorgho était considéré à tort comme une céréale contenant du gluten dans 15,4% des cas ce qui conduisait à une restriction alimentaire inappropriée.

Moins que la moitié des mères (41%) savaient que l'amidon modifié était un dérivé interdit des céréales. Le malte et la protéine végétale ne l'étaient que pour 15,4% des mères chacun.

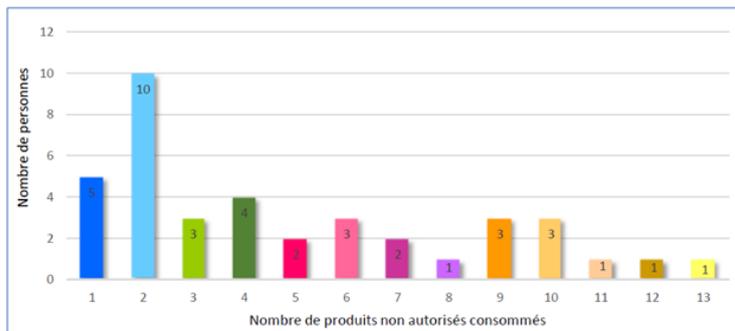
L'évaluation globale des réponses aux dix questions portant sur la connaissance des mères des céréales autorisées et des céréales interdites ainsi que leurs dérivés a montré que 56,4% des mères ont répondu correctement à sept items. Les fausses réponses concernaient le plus souvent les dérivés des céréales. L'étude analytique de nos données a montré qu'il existait une relation significative entre les connaissances de la mère sur les céréales et l'âge du patient ($p=0,017$), le niveau d'études de la mère ($p=0,013$), et le niveau socioéconomique ($p=0,017$). Ainsi, de façon indépendante, plus l'âge du patient, le niveau éducationnel de la mère, et le niveau socioéconomique étaient élevés, meilleures étaient les connaissances de la mère sur les céréales.

5. Consommation des aliments non autorisés

Les produits laitiers non autorisés ou leurs dérivés étaient une source de contamination au gluten pour au moins deux patients de notre population (5,1%). La préparation alimentaire du fromage était le produit laitier non autorisé le plus consommé (25,6%) suivi du yaourt à boire et les crèmes dessert (20,5%). Les viandes de volaille et les poissons panés étaient connus comme aliments non autorisés par l'ensemble de notre population. Par contre la merguez est une source de contamination pour le tiers de notre population suivie du jambon et des conserves de thon ou sardine (10,3%). Dans notre population, les olives conservés du commerce, les vinaigrettes conservées, et la mayonnaise étaient consommés respectivement par 43,6%, 25,6% et 10,3% des patients. Le sirop de grenade ou de menthe était consommé par 30,8% des patients suivi des boissons gazeuses (10,3% à 12,8%). Le chocolat tunisien non autorisé était consommé par 84,6% des patients. Le Chamia et le Chewing-gum

l'étaient à moindre degré (74,40%). Le sucre et la levure utilisés dans la pâtisserie ou lors de la préparation du pain ou autres étaient une source de contamination dans 17,9% des cas. Au total, tous les patients étaient exposés à une contamination au gluten par au moins un des 33 aliments non autorisés de notre étude (Figure 2)

Figure 2: Distribution des patients en fonction du nombre de produits non autorisés consommés parmi les 33 produits étudiés

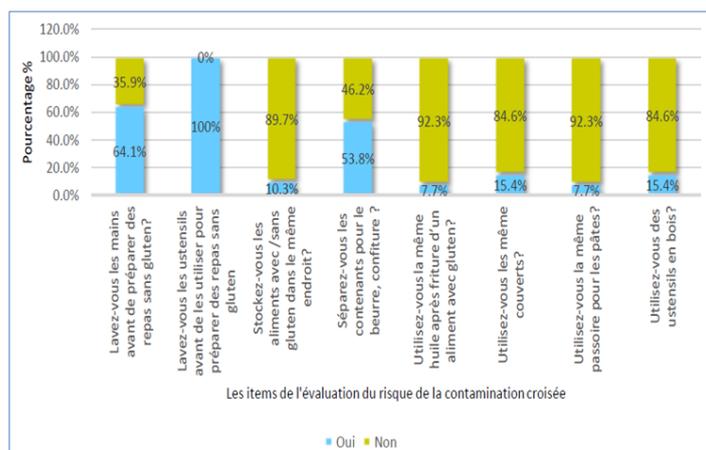


L'étude analytique de nos données a montré qu'il existait une relation significative entre les connaissances de la mère sur la consommation des produits non autorisés et l'âge du patient ($p=0,0011$) et le niveau d'études de la mère ($p=0,005$). Ainsi, de façon indépendante, plus l'âge du patient et le niveau éducationnel étaient élevés, meilleures étaient les connaissances de la mère sur la consommation des produits non autorisés.

6. Autres sources de contamination

Environ le quart des mères (26%) n'examinaient pas la composition des médicaments pour vérifier l'absence du gluten. Toutes les mères lavaient les ustensiles de cuisine avant de les utiliser. Cependant, seules 64,1% d'entre elles lavaient leurs mains avant de préparer des repas sans gluten. Une faible proportion utilisait la même passoire pour les pâtes (7,7%) ou encore les ustensiles en bois et les mêmes couverts pour les aliments avec et sans gluten (15,4%) (Figure 3)

Figure 3 : Profil des sources de contamination croisée par du gluten chez nos patients atteints de la maladie cœliaque



7. Etiquetage

Environ le tiers des mères (30,8%) ne lisait pas les étiquettes des aliments emballés. Pour 38,5% des mères, il était possible d'acheter des produits dont l'emballage mentionnait la possibilité ou l'existence du gluten.

Discussion

La MC est une maladie auto-immune chronique à médiation immunitaire déclenchée par l'ingestion du gluten. Le seul traitement efficace est le RSG strict à vie, permettant d'atténuer voire supprimer la réponse immunitaire inappropriée. L'importance du rôle des parents dans l'adhérence au régime est en relation étroite avec les connaissances de la maladie et du régime [9]. Notre travail a montré des carences dans les connaissances et les pratiques des mères des enfants atteints de MC. Les connaissances étaient associées à l'âge du patient et aux niveaux éducationnel et socioéconomique des parents. Tous les patients étaient exposés à une contamination au gluten par au moins un des 33 aliments non autorisés étudiés. Enfin, plus de 30% des mères ne lisaient pas les étiquettes des aliments emballés et la majorité ne respectait pas les consignes susceptibles de limiter le risque d'une contamination croisée.

Briki et al [10] ont démontré que les connaissances des parents englobaient: la notion d'atrophie villositaire (73% des réponses justes), le régime normalise l'histologie (73%), la consommation du gluten entraîne la rechute (73%), les complications de la MC (77%), et la MC est une maladie chronique (47%). Dans notre étude, le pourcentage des réponses justes était meilleur pour tous ces items. Le pourcentage des réponses justes était également supérieur à celui rapporté par Garg et al. [11] et Elshoryi et al. [12]. Dans notre étude, les connaissances sur la MC étaient meilleures lorsque le patient était jeune, et les niveaux éducationnels et socio-économiques des parents étaient élevés (p de 0,002 à 0,017).

Les connaissances sur le RSG des participantes étaient meilleures lorsque les niveaux éducationnels et socio-économiques étaient élevés (p de 0,0011 à 0,017). Dans une étude algérienne, l'adhérence au RSG augmentait également avec l'augmentation du niveau d'instruction des parents des malades cœliaques [13].

Dans l'étude de Jackson et al. [14], 54% de la population identifiait correctement les farines où le gluten existait. Dans notre étude, toutes les mères savaient que le blé, l'orge et le seigle contenaient du gluten. Pour les aliments interdits, nos patients étaient exposés à une contamination au gluten par au moins un de 33 aliments non autorisés étudiés et aucun n'a identifié les aliments correctement. Dans une étude canadienne, 17 aliments ont été étudiés dont 7 aliments autorisés, 3 aliments interdits et 7 aliments douteux. Aucun n'a identifié les 17 aliments correctement et aucun n'a identifié les 7 aliments douteux [15].

En plus des connaissances classiques sur la consommation des produits alimentaires autorisés ou interdits, notre étude était plus globale cherchant d'autres sources de contamination par du gluten en dehors de l'aliment lui-même. La contamination peut se faire à la maison par les contenants et les ustensiles partagés avec d'autres personnes saines, ainsi que par le plan du travail, les comptoirs, les planches et les grills pains communs. La contamination peut se faire aussi à l'extérieur. Dans ce cas, la contamination des céréales se fait dans le champ lors de la culture, ou la récolte, ou dans les moulins [16]. Ainsi, la contamination croisée peut être la cause d'une exposition permanente au gluten. Certains auteurs ont étudié la quantité de gluten qui se transférait lorsque les aliments sans gluten étaient préparés avec des aliments contenant du gluten [17, 18]. Ils ont également évalué l'efficacité des méthodes de nettoyage des équipements. Ainsi, une contamination avec un niveau détectable de gluten était retrouvée dans les situations suivantes :

- On cuit des pâtes avec et sans gluten dans la même eau,
- On grille du pain avec un grille-pain commun sans nettoyage,
- On tranche des petits gâteaux avec et sans gluten avec le même couteau,
- On frit les aliments avec et sans gluten dans une friteuse commune,
- On utilise de façon commune des boîtes de mayonnaise ou de confiture [17, 18].

Dans les différentes études et expériences, la quantité de gluten transférée est souvent inférieure à 20 ppm (quantité en mg de gluten par kilogramme). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Organisation pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) considèrent que les aliments sont dépourvus de gluten quand sa quantité est inférieure à 20 ppm. Cependant, la tolérance des enfants de ces aliments peut varier [19]. Les pratiques des parents peuvent être la cause de l'existence permanente du gluten par la contamination et donc des symptômes de la MC. Dans notre population, 46,20% des parents ne séparaient pas les contenants du beurre ou de confiture, 7,70% utilisaient la même huile de friture, et 15,40% utilisaient les mêmes couverts. Ces quantités de gluten transférées peuvent être diminuées voire supprimées après le lavage et le rinçage des ustensiles en les frottant avec du savon [19]. Environ le tiers des mères de nos patients (35,9%) ne se lavaient pas les mains lors de la préparation des aliments avec gluten, ce qui était une source de contamination. Les parents doivent donc apporter une attention particulière à leurs gestes quand ils préparent l'alimentation de leurs enfants atteints de la MC. Concernant l'étiquetage, 47% des interrogés de l'étude de 2013 [10] lisaient les étiquettes contre 69,2% dans notre étude. Dans une étude Chilienne, 76,9% des sujets lisaient les étiquettes et 90,8% connaissaient le logo et l'épi barré et le cherchaient [20] par rapport à 79,5% dans notre étude.

Le pourcentage de compréhension des étiquettes est variable selon la littérature. En effet, les sujets concernés considéraient que cette étape était difficile dans 27% dans une étude canadienne [15] et dans 53% des cas dans l'étude du sud de l'Asie [21]. Ainsi, la définition du RSG n'est pas seulement de manger des aliments sans gluten et d'éliminer le blé, l'orge, le seigle et l'avoine. Les nutritionnistes doivent éduquer les parents sur la méthode d'exploration des étiquettes et énumérer avec eux toutes les possibilités d'une contamination croisée. Notre étude a certaines limites liées essentiellement au nombre limité de patients et à une liste non exhaustive des produits investigués. Cependant, elle a le mérite d'explorer les sources d'écart du régime par la contamination croisée et le non respect de l'étiquetage, des facteurs jusque là très peu connus en Tunisie.

Conclusion

En conclusion, les connaissances des mères de nos patients sur la MC et le RSG dans une dimension élargie n'étaient pas optimales. Aucun de nos patients n'a été à l'abri d'une erreur de consommation de produit avec gluten (au moins un produit non autorisé en dehors des céréales). Une méconnaissance de la contamination croisée était observée. La vérification de l'étiquetage des produits emballés n'était pas la règle. Une éducation ciblée et continue des patients et de leurs parents est ainsi nécessaire.

Remerciement

Les auteurs souhaiteraient exprimer leur gratitude envers les membres de l'Association Tunisienne de la Maladie Coéliqua (ATMC), particulièrement le Professeur Mongi Ben Hariz, pour leur précieuse collaboration.

Conflit d'intérêt

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Tye-Din JA, Galipeau HJ, Agardh D. Celiac Disease: A Review of Current Concepts in Pathogenesis, Prevention, and Novel Therapies. *Front Pediatr*. 2018;6:350.
- [2] Glissen Brown JR, Singh P. Coeliac disease. *Pediatr Int Child Health*. 2019;39(1):23-31
- [3] Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017;8:27-38.
- [4] Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2012;18(42):6036-59.
- [5] Bdioui F, Sakly N, Hassine M, Saffar H. Prevalence of celiac disease in Tunisian blood donors. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006;30(1):33-6.

- [6] Ben Hariz M, Kallel-Sellami M, Kallel L, Lahmer A, Halioui S, Bouraoui S, et al. Prevalence of celiac disease in Tunisia: mass-screening study in schoolchildren. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19(8):687-94.
- [7] Zanchetta MB, Longobardi V, Bai JC. Bone and Celiac Disease. *Current osteoporosis reports*. 2016;14(2):43-8.
- [8] Cosnes J, Nion-Larmurier I. Complications of celiac disease. *Pathologie biologique*. 2013;61(2):e21-6.
- [9] Demirkesen I, Ozkaya B. Recent strategies for tackling the problems in gluten-free diet and products. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2020;28:1-27.
- [10] Briki A, Harzallah K B. Evaluation Des connaissances et de l'adhérence au régime sans gluten chez des enfants coéliqués. *Tunis: ESSTST*; 2013.
- [11] Garg A, Gupta R. Predictors of Compliance to Gluten-Free Diet in Children with Celiac Disease. *International scholarly research notices*. 2014;2014:248402.
- [12] Elsahoryi NA, Altamimi E, Subih HS, Hammad FJ, Woodside JV. Educational Intervention Improved Parental Knowledge, Attitudes, and Practices (KAP) and Adherence of Patients with Celiac Disease to Gluten-Free Diet. *International journal of food science*. 2020;2020:8850594.
- [13] Fatima BOUKEZOULA – DJAMAA. Maladie coéliquée dans la commune de Tébéssa : Aspect épidémiologique, situation nutritionnelle, sanitaire et diététique associée. *Thèse de Doctorat en Médecine; Algérie ; 2016*.
- [14] Jackson PT, Glasgow JF, Thom R. Parents' understanding of coeliac disease and diet. *Arch Dis Child*. 1985;60(7):672-4.
- [15] Silvester JA, Weiten D, Graff LA, Walker JR, Duerksen DR. Is it gluten-free? Relationship between self-reported gluten-free diet adherence and knowledge of gluten content of foods. *Nutrition*. 2016;32(7-8):777-83.
- [16] See J, Murray JA. Gluten-free diet: the medical and nutrition management of celiac disease. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2006;21(1):1-15.
- [17] Parsons K, Brown L, Clark H, Allen E, McCommon E, Clark G, et al. Gluten cross-contact from common food practices and preparations. *Clin Nutr*. 2021;40(5):3279-3287.
- [18] Weisbrod VM, Silvester JA, Raber C, McMahon J, Coburn SS, Kerzner B. Preparation of Gluten-Free Foods Alongside Gluten-Containing Food May Not Always Be as Risky for Celiac Patients as Diet Guides Suggest. *Gastroenterology*. 2020;158(1):273-5.
- [19] Schmitz J. Gluten-free diet for children. *Pathologie biologique*. 2013;61(3):129-33.
- [20] Schilling KW, Yohannessen K, Araya M. Perception of following gluten-free diet and adherence to treatment in pediatric patients with celiac disease. *Rev Chil Pediatría*. 2018;89(2):216-23.
- [21] Muhammad H, Reeves S, Ishaq S, Mayberry J, Jeanes YM. Adherence to a Gluten Free Diet Is Associated with Receiving Gluten Free Foods on Prescription and Understanding Food Labelling. *Nutrients*. 2017;6(7):9.

Que peut révéler une puberté précoce associée à une petite taille ?

What can early puberty associated with short stature reveal?

Hamouda. S ^(1,2), Trabelsi. I ^(1,2), Gouja. M ⁽¹⁾, Ben Romdhane . M ^(1,2),
Ben Lakhal. A ⁽³⁾, Lahmer. L ⁽³⁾, Khalsi. F ^(1,2), Boussetta. K ^(1,2)

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

⁽²⁾Faculté de Médecine de Tunis, Université Al Manar, Tunis, Tunisie

⁽³⁾Service de Radiologie, Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunisie

RÉSUMÉ :

La survenue d'une puberté précoce chez l'enfant doit faire l'objet d'une démarche diagnostique méthodique étant donné le pronostic statural final. Nous rapportons l'observation d'une fille âgée de 6 ans admise pour hypertrophie mammaire et des métrorragies. Elle présentait un léger retard mental, une obésité, des tâches faciales hyper-pigmentées, une hypertrophie mammaire avec un stade pubertaire de S2POAOM+, une masse abdominale, et paradoxalement un retard statural. Les investigations ont montré une puberté précoce périphérique (PPP), une hypothyroïdie périphérique, une hyper-prolactinémie et un adénome hypophysaire. Le diagnostic du Syndrome de Van Wyk and Grumbach (SVWG) a été alors posé. La patiente a bien évolué sous L-thyroxine avec une normalisation de la taille, une régression des kystes ovariens, et une amélioration des capacités intellectuelles. Ainsi, le SVWG doit être envisagé lorsqu'une PPP s'associe à une petite taille afin d'instaurer précocement une prise en charge adaptée.

Mots-clés : puberté précoce, hypothyroïdie, adénome hypophysaire, syndrome de Van Wyk and Grumbach, enfant.

ABSTRACT :

The management of precocious puberty in children demands a systematic diagnostic approach due to the potential risk of permanently stunted growth. Here, we present the case of a 6-year-old girl admitted for breast hypertrophy and metrorrhagia. She presented with mild mental retardation, obesity, facial hyperpigmentation, breast hypertrophy corresponding to pubertal stage S2POAOM+, an abdominal mass, and notably, paradoxically short stature. Subsequent investigations identified peripheral precocious puberty (PPP), peripheral hypothyroidism, hyperprolactinemia, and a pituitary adenoma. The diagnosis of Van Wyk and Grumbach Syndrome (VWGS) was established. The patient's condition significantly improved with L-thyroxine treatment, leading to height normalization, regression of ovarian cysts, and enhanced intellectual capacity. Therefore, VWGS should be considered in cases where PPP coexists with short stature, prompting early appropriate treatment.

Key words: precocious puberty, hypothyroidism, pituitary adenoma, Van Wyk and Grumbach syndrome, child.

Introduction

La puberté précoce (PP) est un motif fréquent de consultation en pédiatrie. Elle est définie, chez la fille, par l'apparition d'un développement mammaire (S2 selon Tanner) avant l'âge de 8 ans [1]. Sous l'effet des stéroïdes sexuels, la vitesse de croissance s'accélère engendrant une avance staturale initiale. La PP peut être d'origine centrale ou périphérique. Dans la ma-

rité des cas, la PP est d'origine centrale par activation précoce de l'axe gonadotrope. Différentes étiologies de la PP périphérique (PPP) ont été identifiées notamment l'exposition aux stéroïdes exogènes, les tumeurs ovariennes ou une mutation survenant sur l'axe gonadotrope indépendamment des gonadotrophines [2]. La démarche diagnostique doit être méthodique, le pronostic étant essentiellement lié à

Auteur correspondant :

Dr Samia Hamouda : Service de Médecine Infantile B, Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis, Faculté de Médecine de Tunis, Université Al Manar, 1006, Bab Saadoun, Tunis, Tunisie

Tel: 98 95 27 10

E-mail: samia.hamouda@gmail.com

la petite taille définitive. Il est ainsi inhabituel d'observer un retard statural au début des symptômes. Dans ce cas, il est impératif de rechercher d'autres anomalies, notamment endocriniennes telle qu'une hypothyroïdie. Nous rapportons l'observation d'une fille âgée de 6 ans qui consulte pour une hypertrophie mammaire et métrorragies avec un retard statural. Les explorations ont conclu à une PPP associée à une hypothyroïdie périphérique entrant dans le cadre du Syndrome de Van Wyk and Grumbach (SVWG).

Observation

Il s'agit d'une fille âgée de six ans, hospitalisée pour une hypertrophie mammaire avec des métrorragies. Elle était issue d'un mariage consanguin de premier degré et n'avait aucun antécédent pathologique notable. Depuis trois semaines, les parents ont constaté une augmentation du volume mammaire associé depuis dix jours à des métrorragies, asthénie et constipation. L'examen initial trouvait un retard de croissance disharmonieux avec un poids égal à 28 kg (+3DS), une taille à 103 cm (-2DS), et un index de masse corporelle à 26,4 (obésité de 2ème degré). Des tâches hyper-pigmentées infra-centimétriques au visage étaient notées. Le stade du développement pubertaire correspondait à S2 PO AO M+. L'examen abdominal trouvait deux masses abdominales bilatérales para-ombilicales fermes et faisant trois à quatre centimètres de grand axe. L'examen a également révélé une légère déficience mentale. L'âge osseux était égal à 3 ans et 6 mois, l'âge statural étant égal à 4 ans et demi. Le dosage hormonal FSH et LH était normal. L'échographie abdomino-pelvienne a montré des masses pelviennes kystiques multi-loculées d'origine ovarienne mesurant à droite 64 x 99mm et à gauche 51x90mm. L'utérus était de type pubère. L'IRM pelvienne a confirmé les données échographiques. Le syndrome de McCune-Albright, initialement suspecté, a été écarté devant l'absence de dysplasie fibreuse des os à la radiographie du fémur et un bilan phosphocalcique normal. La possibilité d'une tumeur ovarienne était également réfutée devant des marqueurs tumoraux négatifs. Devant l'obésité, le retard intellectuel, le retard statural et le retard de l'âge osseux, un dosage des hormones thyroïdiennes a été pratiqué et a conclu à une hypothyroïdie périphérique avec un taux de TSH à 100 μ U/ml et un taux de FT4 à 10.45 Pmol/l. Le dosage des anticorps anti thyropéroxydases (anti TPO) était revenu positif à 474UI/ml. L'échographie cervicale a montré une glande thyroïde de taille normale, d'écho-structure hétérogène et une hyper vascularisation. La scintigraphie thyroïdienne a montré une fixation homogène avec un aspect compatible avec une thyroïdite auto-immune. L'IRM cérébrale et hypophysaire a dévoilé une masse tissulaire intra et supra sellaïre correspondant à un adénome hypophysaire (Figure 1).

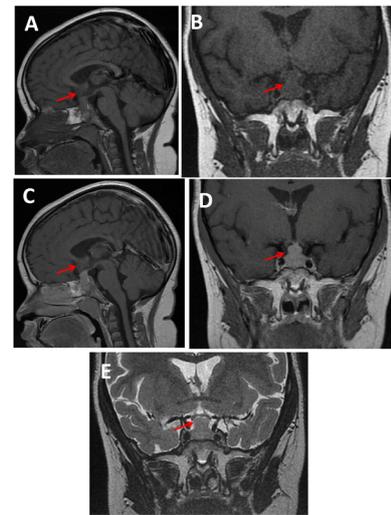


Figure 1: IRM cérébrale : Aspect typique d'un adénome hypophysaire. (A et B) : Acquisitions sagittale et coronale en pondération T1 sans injection de Gadolinium. Présence d'une masse intra et supra-sellaïre, en isosignal T1 au cortex cérébral, (C et D) : Acquisitions sagittale et coronale en pondération T1 avec injection de Gadolinium. Après injection de Gadolinium, la masse intra et supra-sellaïre montre un rehaussement modéré et homogène, (E) : Acquisition coronale en pondération T2. Masse intra et supra-sellaïre, en isosignal T2 au cortex cérébral réalisant le classique aspect en "bouchon de champagne". Le taux de prolactinémie était élevé à 20.8ng/l. Ainsi, le diagnostic de SVWG a été retenu devant l'association d'une PPP, une hypothyroïdie périphérique, une hyper-prolactinémie et un adénome hypophysaire. La patiente a été traitée par des hormones thyroïdiennes de synthèse à des doses progressives avec une évolution favorable : les métrorragies ont disparu, l'hypertrophie mammaire a régressé, un rattrapage statural et une amélioration du quotient intellectuel ont été acquis, et les taux des hormones thyroïdiennes se sont normalisés de même que l'échographie pelvienne.

Discussion

Nous avons rapporté une observation illustrée d'un tableau de PP avec, de façon inhabituelle, un retard statural et un retard de l'âge osseux. Ce fait clinique met en exergue le besoin d'une démarche diagnostique méthodique devant toute PP. L'association d'une PP avec une hypothyroïdie est rare et s'inscrit dans notre cas dans le cadre du SVWG. L'association PP et hypothyroïdie peut se voir dans 50% des cas d'hypothyroïdie sévère non traitée [3]. La cause d'hypothyroïdie chez ces enfants est le plus souvent une thyroïdite auto-immune ou une hypothyroïdie congénitale [3]. Chez notre patiente, le diagnostic d'une thyroïdite auto-immune a été évoqué devant les données de l'échographie cervicale et la scintigraphie thyroïdienne ainsi que le taux élevé des anticorps anti TPO. Néanmoins le retard d'âge osseux suggère que la pathologie a commencé vers l'âge de 3 ans, or la thyroïdite auto-immune

est peu fréquente à cet âge. D'autre part, les autres manifestations de notre patiente, telle que l'hyperprolactinémie, ne peuvent pas être expliquées par une thyroïdite auto-immune. En 1960, Van Wyk et Grumbach furent les premiers à décrire un syndrome réunissant une hypothyroïdie, PP et masses ovariennes bilatérales [4]. Depuis cette description initiale, plusieurs cas ont été rapportés dans la littérature et plusieurs hypothèses ont été avancées sur les mécanismes physiopathologiques du SVWG. Les hormones FSH et TSH partagent une même sous unité beta. Ainsi, une élévation importante du taux de TSH peut activer directement le récepteur de la FSH et induire la formation de masses ovariennes avec des signes d'imprégnations œstrogéniques notamment les métrorragies et le développement mammaire [4,5]. La prédominance des signes d'imprégnation œstrogénique est en faveur de cette hypothèse. En effet les filles atteintes présentent un développement mammaire, des kystes ovariens et une menstruation sans pilosité pubienne ni axillaire [4,6]. Une deuxième hypothèse suggère que les ovaires poly-kystiques peuvent être secondaires à une sensibilité accrue des ovaires aux gonadotrophines circulantes liée à un état d'hyperprolactinémie [6]. Celui-ci est expliqué par une stimulation des cellules lactotropes par la thyrotropin releasing hormone (TRH) [7]. Sur le plan clinique, devant un tableau de PP qui s'associe souvent à une avance staturale, le retard de croissance oriente vers l'hypothyroïdie. Cette association constitue un signe pathognomonique du SVWG. En effet l'action de l'hypothyroïdisme sur la croissance semble l'emporter sur l'effet des œstrogènes [3]. L'association à une hyperpigmentation a été décrite dans la première publication de Van Wyk et Grumbach. L'explication proposée était une homologie structurale et une réactivité croisée entre la TSH et une hormone stimulante des mélanocytes MSH. Une autre hypothèse plus récente suggère une action de la TSH sur ses propres récepteurs épidermiques [6]. A l'imagerie, une masse (ou adénome) hypophysaire peut s'associer à une hypothyroïdie primaire et a été rapporté dans plusieurs cas du SVWG [8]. L'hyperplasie de l'axe thyroïdienne semble être la conséquence de la levée du rétrocontrôle négatif par les hormones thyroïdiennes [9]. Abram et al. [10] ont aussi rapporté sept observations de femmes jeunes, présentant une hypothyroïdie périphérique associée à un syndrome tumoral hypophysaire allant d'un discret bombement à la véritable hyperplasie homogène et/ou hétérogène de la glande hypophysaire. L'approche thérapeutique est basée sur un traitement substitutif par les hormones thyroïdiennes permettant ainsi la régression des signes cliniques, biologiques et radiologiques aussi bien de l'hypothyroïdie que de la PP.

Conclusion

Le SVWG est une pathologie rare qu'il convient d'évoquer devant l'association d'une PP à des

signes d'hypothyroïdie, à type de déficit intellectuel, obésité, retard statural et retard de l'âge osseux. La réversibilité des symptômes de la PP est possible sous un traitement hormonal thyroïdien substitutif.

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Carel JC, Léger J. Precocious Puberty. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2366-77.
- [2] Alghamdi A. Precocious Puberty: Types, Pathogenesis and Updated Management. *Cureus*. 2023;15(10)
- [3] Asami T, Kikuchi T, Kamimura T, Uchiyama SK, M. Precocious puberty in a girl with congenital hypothyroidism receiving continuous L-thyroxine-replacement therapy. *Pediatr Int*. 2001;43(1):87-90.
- [4] Van Wyk JJ, Grumbach MM. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: an example of hormonal overlap in pituitary feedback. *J Pediatr*. 1960;57(3):416-35.
- [5] Anasti JN, Flack MR, Froehlich J, Nelson LM, Nisula BC. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(1):276-9.
- [6] Baranowski E, Hogler W. An unusual presentation of acquired hypothyroidism: the Van Wyk-Grumbach syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(3):537-42.
- [7] Kanasaki H, Oride A, Mijiddorj T, Kyo S. Role of thyrotropin-releasing hormone in prolactin-producing cell models. *Neuropeptides*. 2015;54:737.
- [8] Durbin KL, Diaz-Montes T, Loveless MB. Van Wyk and Grumbach Syndrome: An Unusual Case and Review of the Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011; 24(4):e93-6.
- [9] Eiland L, Oyesiku NM, Ritchie JC, Isaacs S, Ioachimescu AG. Pathogenesis of Marked Pituitary Enlargement and Increased Serum Thyroid-Stimulating Hormone in Primary Hypothyroidism. *Thyroid*. 2012;22(1):101-2
- [10] Abram M, Brue T, Morange I, Girard N, Guibout M, Jaquet P. Pituitary tumor syndrome and hyperprolactinemia in peripheral hypothyroidism. *Ann Endocrinol (Paris)*. 1992;53(5-6):215-23

Une polyradiculoneuropathie aiguë révélant une neuroborréliose

Neuroborreliosis revealed by acute polyradiculoneuropathy

Missaoui. N ^(1,2), Ben Rabeh. R ^(1,2), Hassine. F ⁽¹⁾, Ben Salah. F ⁽¹⁾,
Atitallah. S ^(1,2), Assidi. M ^(1,2), Yahiaoui. S ^(1,2), Bouyahia. O ^(1,2), Mazigh. S ^(1,2),
Boukthir. S ^(1,2)

⁽¹⁾ Service de médecine infantile C, Hôpital d'enfants Béchir Hamza, Tunis, Tunisie

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

RÉSUMÉ :

La borréliose de Lyme est une anthroponose transmise par la piqûre d'une tique et due à une bactérie du genre *Borrelia* [1]. Cette maladie reste globalement rare, mais il existe des zones d'endémicité élevée dans le monde. Les neuroborrélioses ont des présentations assez diverses et les plus fréquentes étant la méningoradiculite et l'atteinte du nerf facial. Beaucoup plus rarement, elles peuvent se manifester par une méningite, une encéphalite, une myélite, une vascularite ou une polyneuropathie. À travers une observation nous rapportons un cas de neuroborréliose sous forme d'une polyneuropathie périphérique d'évolution aiguë mimant fortement un syndrome de Guillain Barré.

Mots-clés : Neuroborréliose de Lyme, Maladie de Guillain Barré, Ceftriaxone, Doxycycline, Polyradiculoneuropathie, Enfant

ABSTRACT :

Lyme borreliosis is an anthroponosis transmitted by the bite of a tick and caused by *Borrelia*. Its incidence is globally rare, but there are areas of high endemicity in the world. Neuroborreliosis has quite diverse presentations, the most characterized being meningoradiculitis and facial paralysis. Much more rarely, they can manifest as meningitis, encephalitis, myelitis, vasculitis or polyneuropathy. Through an observation we report a case of neuroborreliosis with peripheral polyneuropathy of acute evolution strongly reminiscent of a Guillain Barré Syndrome.

Key words: Lyme neuroborreliosis, Guillain Barré disease, Ceftriaxone, Doxycycline, Polyradiculoneuropathy, Child

Introduction

La borréliose de Lyme est due à l'infection par l'une des trois espèces *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia garinii* et *Borrelia afzelii* qui sont transmises par les piqûres de tiques du genre *Ixodes* [1]. Son incidence est en augmentation et mais reste sous déclarée [2]. Elle doit son nom à la ville de Lyme dans le Connecticut aux États Unis d'Amérique où les premiers cas d'arthrite précédée par un rash cutané chez 39 enfants et 12 adultes ont été rapporté en 1977 par Allen Steere [3]. Le diagnostic de neuroborréliose est généralement basé sur l'association d'une symptomatologie évocatrice, d'une hypercellularité dans le liquide cérébrospinal et d'une synthèse intrathécale d'anticorps anti- *Borrelia*. La sérologie peut être faussement négative dans les neuroborrélioses précoces ou rester positive en

cas d'infection ancienne guérie. Le traitement fait maintenant appel à la doxycycline ou la ceftriaxone. Nous rapportons une observation de neuroborréliose mimant un syndrome de Guillain Barré résistant au traitement par immunoglobulines.

Observation

Notre patiente est âgée de 8 ans, sans antécédents pathologiques notables, a consulté les urgences pour des troubles de la marche d'installation aiguë. C'est le troisième enfant, de parents non consanguins et demeurant dans un milieu urbain. La symptomatologie a débuté 48 heures avant son admission par l'installation brutale d'une impotence fonctionnelle des deux membres inférieurs avec une marche instable. Il n'y avait pas de notion de traumatisme, ni fièvre, ni douleurs ni troubles sensitifs associés.

Auteur correspondant :

Dr Missaoui Nada : Service de médecine infantile C, Hôpital d'enfants Béchir Hamza, Tunis, Tunisie
Tel: 98 95 27 10

E-mail: nada.missaoui@fmt.rnu.tn

A l'examen clinique, l'enfant était apyrétique. Elle n'avait pas de syndrome méningé. La marche était autonome dandinante. La station debout était instable sans signe de Romberg. Il y avait une chute des deux membres inférieurs à l'épreuve de Mingazzini et des deux membres supérieurs à l'épreuve de Barré témoignant d'une faiblesse musculaire avec un décollement de l'omoplate à droite. Les réflexes ostéotendineux étaient présents aux membres supérieurs. Les réflexes rotuliens et achilléens étaient abolis. Le réflexe cutanéoplantaire était en flexion des deux côtés. Il n'y avait pas de troubles de la sensibilité superficielle ni profonde. L'examen des paires crâniennes notait une paralysie faciale périphérique gauche. Le réflexe de la toux était présent. La voix était normale ainsi que l'examen respiratoire. Il n'y avait pas de lésions cutanées. Le bilan biologique a objectivé une CRP négative, une fonction rénale normale, des transaminases normales ainsi que l'hémogramme. La ponction lombaire a mis en évidence un aspect limpide avec 2 leucocytes par mm³, une protéinorrachie à 0,16 g/l, une glucorachie à 3,14 mmol/l et un rapport de glucorachie/glycémie >50%. Un syndrome de Guillain Barré a été suspecté et une cure d'immunoglobulines polyvalentes en intraveineux à raison de 0,4 g/kg/j durant 5 jours a été entamée d'emblée. Une surveillance des troubles de la déglutition et de la mécanique respiratoire a été instaurée. Un électroneuromyogramme a été réalisé au deuxième jour de prise en charge et a montré concernant la conduction motrice: une diminution de l'amplitude du potentiel d'action musculaire au niveau des nerfs médians, cubitiaux, sciatique poplité interne (SPI) et sciatique poplité externe (SPE) droits avec conservation de la latence distale et des vitesses de conduction. Absence de bloc de conduction. Allongement de la latence de l'onde F au niveau du SPI gauche et SPE droit. Absence d'onde F au niveau du nerf cubital droit. Concernant la conduction sensitive, les amplitudes et les vitesses de conceptions sensibles étaient normales. Cet aspect était en faveur d'une polyradiculoneuropathie motrice prédominante au niveau des membres supérieurs de mécanisme axonal. L'évolution était marquée par la persistance du déficit moteur. Une imagerie par résonance magnétique cérébro-médullaire a été réalisée et était sans anomalie notable principalement absence d'arguments en faveur de lésion inflammatoire ou d'un processus expansif. Devant ce tableau de polyradiculoneuropathie, nous avons réalisé une enquête étiologique large notamment sur le versant infectieux. Nous avons demandé les sérologies virales, la sérologie de Wright, VIH qui étaient toutes négatives. À la reprise de l'interrogatoire, les parents ont rapporté un séjour dans une

région rurale au milieu des forêts d'une ville du Nord Ouest de la Tunisie, environ un mois avant le début des symptômes. Il n'y avait pas de notion d'éruption cutanée. Nous avons alors réalisé la sérologie de Lyme qui a montré des Ig G anti Borrelia afzeli positifs et des IgM négatifs. Nous avons mis la patiente sous antibiothérapie par ceftriaxone à la dose de 2 grammes par jour en intraveineux (75mg/kg/jour). Nous avons réalisé une deuxième ponction lombaire au 8ème jour d'évolution et a montré un aspect limpide avec augmentation de la cellularité dans le liquide cérébrospinal à 8 leucocytes par mm³, une protéinorrachie à 0,71 g/L. Le quotient relatif des IgG anti Borrelia LCR/sérum était à 1,668 (>1,5) indiquant une sécrétion intrathécale d'immunoglobulines spécifiques anti Borrelia dans le LCR. Le diagnostic de Neuroborréliose de Lyme a été retenu et l'enfant a reçu ceftriaxone pendant 14 jours. L'évolution était marquée par une amélioration de la marche et de l'hypotonie des membres supérieurs avec disparition de la paralysie faciale sous traitement antibiotique et sous kinésithérapie motrice.

Discussion

La borrelie de Lyme (BL) est une maladie transmise par les tiques, causée par des spirochètes du complexe Borrelia [1]. La peau, les articulations et le système neurologique sont les plus touchés par l'infection à Borrelia [4]. A l'heure actuelle, il n'existe pas de chiffres disponibles montrant le taux de survenue de neuroborréliose dans le monde entier [5]. Cependant, il semble que davantage d'informations seront disponibles à l'avenir, étant donné que la surveillance de la neuroborréliose à l'échelle de l'union européenne a été mise en place depuis 2018 [6]. Aux États Unis d'Amérique, l'incidence de la borrelie de Lyme a triplé entre 1993 et 2013. Il y a eu également un élargissement de la zone géographique touchée. Il est estimé que la prévalence réelle aux USA est huit fois plus importante que la prévalence déclarée en raison du sous diagnostic et de la sous déclaration [2]. Le spectre des manifestations cliniques de la borrelie de Lyme peut être subdivisé en trois stades. Le premier stade est le stade précoce localisé, caractérisé par l'érythème migrant. Il se manifeste par une macule érythémateuse, ronde ou ovalaire, de plusieurs centimètres de diamètre à croissance centrifuge avec un éclaircissement central. Il est souvent asymptomatique ou peut se manifester par un discret prurit. Le diagnostic de la maladie de Lyme à ce stade est purement clinique [7]. Le deuxième stade est le stade disséminé précoce survenant après un intervalle de quelques semaines après la pique par la tique. On peut observer une cardite, une arthrite ou des manifestations neurologiques. Le dernier stade est le

stade disséminé tardif marqué par l'acrodermatite chronique atrophiante [2]. La neuroborréliose de Lyme fait suite à environ 10% des érythèmes migrants non traités. Elle est observée dans 12 à 14% des patients américains et 16 à 23% des patients européens. Elle a deux pics d'incidence, le premier chez l'enfant et l'adolescent et le deuxième au delà de 50 ans [2]. Elle peut toucher le système nerveux central ou périphérique [3]. Les symptômes les plus fréquents chez l'enfant sont les céphalées, la paralysie faciale, la méningite et la polyradiculonévrite. Les manifestations atypiques consistent à une atteinte du système nerveux central ou une myélite [7,8]. Dans une large étude suédoise ayant inclus 548 cas de Borréliose chez des enfants de moins de 15 ans, les symptômes les plus fréquents étaient: les céphalées, l'asthénie et la paralysie faciale [4]. Les anomalies du liquide cébrospinal les plus fréquentes sont la pléiocytose à prédominance lymphocytaire, l'hyperprotéinorachie et la discrète hypoglucorachie. Toutefois, ces anomalies peuvent manquer. La fréquence des anomalies du LCR diffèrent selon le type de *Borrelia* incriminé. En effet, selon l'étude de Rožič menée sur 113 enfants de moins de 15 ans en Slovénie, atteints de borréliose, les anomalies du LCR étaient significativement plus fréquente avec *B. garinii* que *B. afzelii* [10]. Ces résultats concordent avec une étude menée chez des adultes [11]. Le traitement de la neuroborréliose repose sur l'antibiothérapie par voie orale ou parentérale. Les molécules utilisées sont l'amoxicilline, la doxycycline, le cefuroxime, le cefotaxime et la ceftriaxone. La durée du traitement est entre 14 et 21 jours dans la majorité des études. Néanmoins, la durée peut être prolongée jusqu'à 28 jours en cas d'atteinte du système nerveux central [2,12]. Le pronostic de la neuroborréliose est généralement bon avec une guérison complète dans 70 à 85% des cas au cours de la première année d'évolution. Dans 5 à 28% des cas des séquelles à type de douleurs neuropathiques ou parésies peuvent persister [2].

Conclusion

La neuroborréliose de Lyme chez l'enfant est considérée comme une maladie peu commune. Indéniablement, le diagnostic de la maladie de Lyme chez les enfants est un défi en raison de la multitude de symptômes non spécifiques. Il est également très important de sensibiliser l'ensemble des professionnels de santé, ce qui peut permettre un diagnostic rapide et la mise en œuvre d'un traitement approprié. Il faut souligner qu'en raison du réchauffement climatique, l'incidence de la neuroborréliose ne cessera d'augmenter, posant ainsi un sérieux problème de santé publique. Il existe plusieurs étapes pour parvenir à un meilleur contrôle de la maladie. Il est donc extrêmement important de sensibiliser la société en général sur les stratégies de prévention et les symptômes alarmants, en particulier dans les zones endémiques.

Références

- [1] Steere AC, Strle F, Wormser GP, Hu LT, Branda JA, Hovius JWR, et al. Lyme borreliosis. *Nat Rev Dis Primers*. 15 déc 2016;2:16090.
- [2] Cardenas-de la Garza JA, De la Cruz-Valadez E, Ocampo-Candiani J, Welsh O. Clinical spectrum of Lyme disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. févr 2019;38(2):201-8.
- [3] Feder HM. Lyme Disease in Children. *Infectious Disease Clinics of North America*. 1 juin 2008;22(2):315-26.
- [4] Södermark L, Sigurdsson V, Näs W, Wall P, Trollfors B. Neuroborreliosis in Swedish Children: A Population-based Study on Incidence and Clinical Characteristics. *Pediatr Infect Dis J*. nov 2017;36(11):1052-6.
- [5] Forde KM, O'Gorman J, Gavin PJ, Dryden MS, Keady D, Hanahoe B, et al. The clinical presentation, treatment and outcome of serologically confirmed paediatric Lyme disease in the Republic of Ireland over a 5-year period: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. avr 2021;40(4):725-34.
- [6] ECDC comment: European Commission updates communicable disease surveillance list - Lyme neuroborreliosis now under EU/EEA surveillance [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2018 [cité 8 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/ecdc-comment-european-commission-updates-communicable-disease-surveillance-list-lyme>
- [7] Nadelman RB. Erythema migrans. *Infect Dis Clin North Am*. juin 2015;29(2):211-39.
- [8] Implications and Aspects of Lyme Neuroborreliosis [Internet]. European Medical Journal. 2021 [cité 8 août 2022]. Disponible sur: <https://emj.emg-health.com/microbiology-infectious-diseases/article/implications-and-aspects-of-lyme-neuroborreliosis-j100121/>
- [9] Sood SK. What we have learned about Lyme borreliosis from studies in children. *Wien Klin Wochenschr*. nov 2006;118(21-22):638-42.
- [10] Rožič M, Lah LL, Ružič-Sabljic E, Kastrin A, Arnež M. Lyme Neuroborreliosis in Children: Etiology and Comparison of Clinical Findings of Lyme Neuroborreliosis Caused by *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii*. *Pediatr Infect Dis J*. nov 2019;38(11):e279-84.
- [11] Strle F, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Maraspin V. Comparison of findings for patients with *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii* isolated from cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis*. 15 sept 2006;43(6):704-10.
- [12] Garcia-Monco JC, Benach JL. Lyme Neuroborreliosis: Clinical Outcomes, Controversy, Pathogenesis, and Polymicrobial Infections. *Ann Neurol*. janv 2019;85(1):21-31.

Life-Threatening Presentation of Kikuchi-Fujimoto Disease in a 5-month-old infant

Kolsi. R ⁽¹⁾, Bessghaier. W ⁽¹⁾, Belhaj. R ⁽¹⁾, Maaloul. I ⁽¹⁾,
Ben Ameer. S ⁽¹⁾, Kmiha. S ⁽¹⁾, Kammoun. T ⁽¹⁾, Charffedine. I ^(1,2)

⁽¹⁾ Sfax Medical School, department of pediatrics, Hedi Chaker Hospital, Sfax, Tunisia.

⁽²⁾ Sfax Medical School, department of ear, nose and throat, Habib Bourguiba Hospital, Sfax, Tunisia.

ABSTRACT :

Kikuchi-Fujimoto disease, also known as histiocytic necrotizing lymphadenitis, is a rare inflammatory disorder affecting both children and adults all over the world with a higher prevalence among Asiatic populations. It is characterized by cervical lymphadenopathy, often associated with fever and night sweats. Its etiopathogenesis is not fully understood, although it may include predisposing genetic background and a possible infectious triggering event. The diagnosis is provided by anatomopathological and immunohistochemical study. The clinical course is generally favorable within few months. Herein, we report a case of a Tunisian infant presented with fever and multiple cervical lymphadenopathies complicated with subcutaneous infiltration and edema. The biological tests showed pancytopenia. Within 48 hours, the patient showed signs of respiratory distress due to tracheal compression. He was admitted in a pediatric intensive care unit and required assisted ventilation. He was also treated with antibiotics and intravenous corticosteroids. Histopathological examination of a lymph node biopsy showed necrotizing lymphadenitis with histiocyte infiltrate and multiple apoptotic cells and allowed the diagnosis of Kikuchi-Fujimoto disease. Clinical remission was achieved within two weeks. In conclusion, this uncommon disease has a wide clinical spectrum that sometimes includes severe symptoms. Thus, clinicians and pathologists should be aware of it in order to differentiate it from infectious diseases, lymphoma and other inflammatory disorders.

Key words: Kikuchi-Fujimoto disease; histiocytic necrotizing lymphadenitis; lymphadenopathy; infant

RÉSUMÉ :

La maladie de Kikuchi-Fujimoto, également connue sous le nom de lymphadénite nécrosante histiocytaire, est une maladie inflammatoire rare qui touche les enfants et les adultes dans le monde entier, avec une prévalence plus élevée dans les populations asiatiques. Elle se caractérise par des adénopathies cervicales, souvent associées à une fièvre et à des sueurs nocturnes. Son étiopathogénie n'est pas entièrement comprise, bien qu'elle puisse inclure un contexte génétique prédisposant et un éventuel événement infectieux déclencheur. Le diagnostic est établi par une étude anatomopathologique et immunohistochimique. L'évolution clinique est généralement favorable en quelques mois. Nous rapportons ici le cas d'un nourrisson tunisien présentant une fièvre et des adénopathies cervicales multiples compliquées d'une infiltration et d'un œdème sous-cutané. Les examens biologiques ont montré une pancytopenie. Dans les 48 heures, le patient a présenté des signes de détresse respiratoire dus à une compression trachéale. Il a été admis dans une unité de soins intensifs pédiatriques et a nécessité une ventilation assistée. Il a également été traité avec des antibiotiques et des corticostéroïdes par voie intraveineuse. L'examen histopathologique d'une biopsie des ganglions lymphatiques a montré une lymphadénite nécrosante avec un infiltrat d'histiocytes et de multiples cellules apoptotiques, ce qui a permis de diagnostiquer la maladie de Kikuchi-Fujimoto. Une rémission clinique a été obtenue en deux semaines. En conclusion, cette maladie, peu commune, présente une présentation clinique variable qui inclut parfois des symptômes graves. Les cliniciens et les pathologistes doivent donc la connaître afin de la différencier des maladies infectieuses, des lymphomes et d'autres maladies inflammatoires.

Mots clés: maladie de Kikuchi-Fujimoto; lymphadénite nécrosante histiocytaire; nourrisson

Introduction

Kikuchi-Fujimoto disease (KFD), also called histiocytic necrotizing lymphadenitis, is an uncommon cause of lymphadenitis. It was first reported in Japan

in 1972. Since then, this disease has been described worldwide, but more frequently in Asian population. It is known to be affecting adult, mostly young women, aged from 20 to 35 years [1,2]. However, there

Auteur correspondant :

Dr Roeya kolsi : Department of pediatrics, Hédi Chaker Hospital, El Ain street Km 0,5 , 3029 , Sfax, Tunisia.

Tel: 0021622461917

E-mail: Roeya87@ hotmail.com

are numerous recent studies reporting the disease among pediatric patients [3,4]. Despite many recent studies and case reports, the exact etiology and pathogenesis remain unclear. Typically, KFD manifests with fever and cervical lymphadenopathy, with the posterior lymph nodes being the most commonly affected [5, 6]. Other systemic symptoms including skin rash, hepatomegaly, splenomegaly, arthralgia and myalgia are rare. Laboratory evaluation usually shows a slight increase of inflammatory biomarkers rate and leukopenia [5, 6]. As the biological and clinical findings are non-specific, patients can easily be mistaken for having viral infections, tuberculosis, lymphoma, autoimmune conditions such as systemic lupus erythematosus (SLE), or other inflammatory pathologies. Therefore, a lymph node biopsy is necessary for histopathological diagnosis. Although most patients have a benign course, a fatal issue and severe complications such as hemophagocytic lymphohistiocytosis have been reported in some cases [3]. In this article, we report a case of a Tunisian infant having a severe, life-threatening presentation of KFD.

Case presentation

A 5-month-old boy without any past medical history presented with persistent fever for 3 days, reaching 39.5°C, irritability, vomiting and diarrhea. Initial physical examination showed bilateral enlarged lymph nodes in the posterior cervical region, measuring approximately 1 cm, along with tenderness. Biological tests revealed anemia (hemoglobin rate at 10.6 g/dl), leukopenia at 1990/mm³, neutropenia at 960/mm³, lymphopenia at 520/mm³, thrombocytopenia at 84000/mm³, and mild elevated C-reactive protein (CRP: 58 mg/l). Blood smear showed the presence of activated lymphocytes, and the absence of malignant cells. Ultrasound showed conglomerated enlarged lymph nodes, with increased perinodal and central fat echogenicity, with a short diameter of the largest lymph node measuring 8 mm and no evidence of colliquative phenomena (figure1).

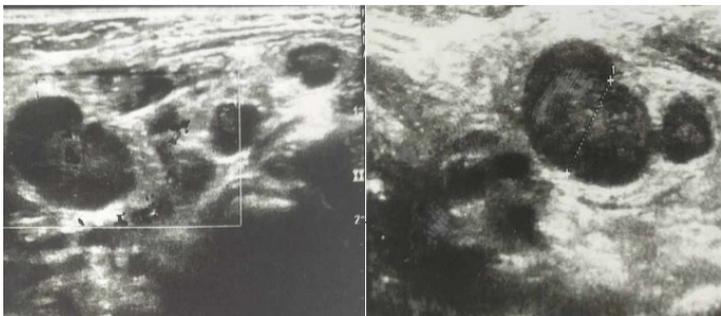


Figure 1: Cervical ultrasound showing a mass of adenopathies with a fatty centre

Given the suspicion for an infectious etiology, the infant received broad-spectrum intravenous antibiotics (ceftazidime 200 mg/kg/day; and amikacin 15 mg/kg/day). Within the next 48 hours, a progres-

sive enlargement of the lymph nodes and an infiltrative subcutaneous cervical edema were noted (Figure 2).



Figure 2: Cervical lymphadenopathy and subcutaneous infiltration in an infant with KFD

The Computed Tomography (CT) scan showed widespread perinodal infiltration and extensive cervical cellulitis, without obvious collection, exerting a mass effect on the aero-digestive tract associated with a slight edematous infiltration of the submandibular and parotid glands and multiple necrotic enlarged cervical lymph nodes. Afterwards, the infant showed signs of respiratory distress and hemodynamic instability. Therefore, he was transferred to a pediatric intensive care unit. He required emergent endotracheal intubation, assisted ventilation and fluid resuscitation. He was also treated with intravenous corticosteroids (methylprednisolone 2 mg/kg/day) for 5 days. Bacterial serum tests were all negative. Viral serologies including HIV, CMV, and EBV serologies were negative. Complement fractions (C3, C4) levels were normal. Quantitative and qualitative measurements of C1 inhibitors were performed, ruling out an angioneurotic edema. The histopathological examination of a lymph node biopsy showed the presence of punctuate necrotic foci, numerous histiocytes and small lymphocytes, with multiple nuclear debris and apoptotic cells. Moreover, no foci of suppuration, no caseous granulomas and no malignant cells were observed. These findings were consistent with Kikuchi-Fujimoto lymphadenitis. The assisted ventilation was maintained 5 days, then the patient's general condition improved, with progressive regression of the cervical cellulitis and lymphadenopathy. Defervescence was obtained within 48 hours after corticosteroids administration. After two weeks of hospitalization, biological assessment showed a complete normalization of inflammatory markers, blood white cells and platelets rate. Then, the boy was discharged with iron supplementation. Three months later,

at the follow-up visit, he was still in a good general condition, and the complete blood count was normal.

Discussion

KFD is an enigmatic disease that has been frequently reported in individuals of Asian descent [5,6]. Nowadays, a worldwide distribution has been noted, although the specific incidence remains unknown. In north Africa and more precisely in Tunisia, it is considered an uncommon cause of lymphadenopathy, and only few cases have been reported yet [7]. It affects both adult and pediatric population. The onset of KFD can either be acute or subacute, evolving over a period of 10 to 20 days [5, 6]. In our case, the onset was acute, at an early age of 5 months. The exact etiopathology of KFD remains unclear. It has been suggested that KFD may be the result of a reaction to a viral infection, or an autoimmune condition mainly SLE [5, 6]. Our patient didn't have any medical history of severe infections, nor autoimmune diseases. Besides, HIV, CMV, and EBV serologies were negative. However, other viral serologies including parvovirus B19, HHV6 and HHV8 were not performed. Therefore, the post-infectious theory is not fully excluded, and further studies has yet to be conducted in order to demonstrate the presumable role of these viruses in the etiopathology of KFD. Cervical lymphadenopathy is the most common manifestation (60-100%), and it is usually localized in the posterior cervical triangle and along the jugular carotid chain [1,3, 4]. In 72-88% of cases, it is unilateral [1,3, 4], yet it can be bilateral as in our observation. In some cases, supraclavicular, axillary, mediastinal, mesenteric, and inguinal lymph nodes may also be involved [1,2,3, 4]. The affected lymph nodes are usually solid, tender, and painful but not suppurative. Their size commonly ranges from 0.5 to 4 cm, but it can reach 6 to 7 cm in some rare cases [5]. Fever is frequently observed in KFD (35-77%) [3, 4]. According to Kang et al [3], the median duration of fever was 9 days, 37% of cases had prolonged fever (> 2 weeks), and 8% had fever for more than 4 weeks. In our case, the patient developed fever for 3 days, which was persistent 4 days after hospitalization. So, the total duration of fever was 9 days, which was similar to the literature's published data. In addition to fever and cervical lymphadenopathy, our patient presented with irritability, vomiting and diarrhea. In fact, other manifestations are less frequently reported in KFD, including skin rash (30-40%), nausea, vomiting, weakness, weight loss, headache, arthralgia, myalgia, night sweats, upper respiratory symptoms, hepatomegaly, splenomegaly, myocarditis and neurologic involvement mimicking meningitis [5,6]. Regarding the laboratory assessment, it usually shows leukopenia (20-74%) specifically neutropenia, anemia (20-40%), and/or thrombocytopenia (20-30%), mild elevated CRP, erythrocyte sedimentation rate (ESR), lactate dehydrogenase (LDH), as well as abnormal liver enzymes [1,2,3,4]. In the literature, additional findings

may include weakly positive antinuclear antibody (ANA) titers (4-15%) [4]. In our case, biological findings included pancytopenia and mild elevated CRP. Nevertheless, AAN were not tested. Imaging studies are not specific. Besides enlarged lymph nodes, CT-scan may show homogeneous contrast enhancement, perinodal infiltration, and in some cases an involvement of the parotid [8]. These radiological findings were similar to those described in our observation. Moreover, bacterial investigations and serologic testing can be useful to rule out the diagnosis of infectious diseases such as mononucleosis, toxoplasmosis, and tuberculosis. However, the diagnosis of KFD is confirmed by histological analysis of samples from an affected lymph nodes' biopsy. Characteristic features include focal necrosis predominantly in the paracortical region with abundant karyorrhectic debris and apoptic cells, and an extensive histiocytic infiltrate with numerous lymphocytes [9]. These histological features were observed in our patient, leading to the diagnosis of KFD. It is classically known that KFD is a benign condition that typically resolves within 1 to 6 months, with a low rate of recurrence. However, life-threatening associated conditions and severe complications may occur, including hemophagocytic lymphohistiocytosis, disseminated intravascular coagulopathy, pulmonary hemorrhage, pleural and pericardial effusion, myocarditis and acute heart failure [1]. Likewise, in our observation, a nearly fatal issue due to respiratory failure was noted. It was related to tracheal compression caused by the widespread cervical infiltration which was a remarkable feature in our case. In fact, perinodal infiltration has been frequently reported in other studies and KFD cases. Histologically, structures surrounding the lymph nodes are infiltrated by an attenuating perivascular and interstitial inflammatory cell population. However, the extension of this perinodal infiltration widely differs from case to case [8]. It may appear as a mere obliteration of the adjacent fat plane in some cases, or as a widespread infiltration involving nearly the entire cervical space as shown in our observation. Up to day, there are no specific guidelines regarding the management of KFD. Symptomatic measures using analgesics and antipyretics aim to alleviate lymph node tenderness and fever. In case of severe symptoms or prolonged fever lasting more than 2 weeks, glucocorticoids, mainly oral prednisolone, are recommended [3,4], but there is not a clear consensus on dosing or duration of the treatment. Given the severe course of the disease in our observation, the patient was treated with intravenous methylprednisolone (2 mg/kg/day) for 5 days, with a spectacular response. Other therapeutic options include intravenous immunoglobulin and hydroxychloroquine [2,10]. Our patient was unique as he had an early onset with an acute aggressive course of KFD. A major limitation to our case report was the incomplete medical records as some serologic testing were not per-

formed. Another constraint was the limited period of follow-up which was not sufficient to detect a possible recurrence, or the development of other conditions such as SLE.

Conclusion

It is important for clinicians and pathologists to recognize KFD as a separate entity in order to avoid a misdiagnosis of lymphoma, infectious diseases or other inflammatory disorders. Considering the possibility of recurrence and severe complications, a close and regular monitoring is required. Since no guidelines on the management of KFD are available, further studies are needed in order to assess the therapeutic options and long-term outcome, specifically in children.

References

- [1] H.-C. Lin, C.-Y. Su, C.-C. Huang, C.-F. Hwang, and C.-Y. Chien, "Kikuchi's disease: a review and analysis of 61 cases," *Otolaryngol.--Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg.*, vol. 128, no. 5, pp. 650-653, May 2003, doi: 10.1016/s0194-5998(02)23291-x.
- [2] G. Dumas et al., "Kikuchi-Fujimoto disease: retrospective study of 91 cases and review of the literature," *Medicine (Baltimore)*, vol. 93, no. 24, pp. 372-382, Nov. 2014, doi: 10.1097/MD.0000000000000220.
- [3] H. M. Kang, J. Y. Kim, E. H. Choi, H. J. Lee, K. W. Yun, and H. Lee, "Clinical Characteristics of Severe Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto Disease) in Children," *J. Pediatr.*, vol. 171, pp. 208-212.e1, Apr. 2016, doi: 10.1016/j.jpeds.2015.12.064.
- [4] S. N. Selvanathan, S. Suhumaran, V. K. Sahu, C. Y. Chong, N. W. H. Tan, and K. C. Thoon, "Kikuchi-Fujimoto disease in children," *J. Paediatr. Child Health*, vol. 56, no. 3, pp. 389-393, Mar. 2020, doi: 10.1111/jpc.14628.
- [5] X. Bosch and A. Guilabert, "Kikuchi-Fujimoto disease," *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 1, p. 18, May 2006, doi: 10.1186/1750-1172-1-18.
- [6] L. M. Mathew, R. Kapila, and R. A. Schwartz, "Kikuchi-Fujimoto disease: a diagnostic dilemma," *Int. J. Dermatol.*, vol. 55, no. 10, pp. 1069-1075, Oct. 2016, doi: 10.1111/ijd.13314.
- [7] F. Frikha et al., "[Kikuchi-Fujimoto's disease and connective tissue disease: a report of three cases]," *Rev. Med. Interne*, vol. 29, no. 2, pp. 129-134, Feb. 2008, doi: 10.1016/j.rev-med.2007.07.012.
- [8] S.-Y. Kwon, T.-K. Kim, Y.-S. Kim, K. Y. Lee, N. J. Lee, and H. Y. Seol, "CT findings in Kikuchi disease: analysis of 96 cases," *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 25, no. 6, pp. 1099-1102, Jul. 2004.
- [9] C. B. Hutchinson and E. Wang, "Kikuchi-Fujimoto disease," *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 134, no. 2, pp. 289-293, Feb. 2010, doi: 10.5858/134.2.289.
- [10] P.-H. Chen, Y.-F. Huang, C.-W. Tang, S.-R. Wann, and H.-T. Chang, "Kikuchi-Fujimoto disease: an amazing response to hydroxychloroquine," *Eur. J. Pediatr.*, vol. 169, no. 12, pp. 1557-1559, Dec. 2010, doi: 10.1007/s00431-010-1256-x.

Pentalogie de Cantrell : rapport d'un cas grave, mortelle au centre hospitalier universitaire de Bouaké (Côte d'Ivoire)

Cantrell pentalogy: report of a severe, fatal case in Bouaké (Côte d'Ivoire)

**Kouadio Richard. A⁽¹⁾, Christelle. A⁽¹⁾, Leioh. A⁽²⁾, Gnantin. S⁽²⁾,
Alexise. A⁽²⁾, Kouadio Vincent. A⁽²⁾**

⁽¹⁾ Service de Pédiatrie médicale et spécialités, Centre Hospitalier Universitaire de Angré, 28 BP 1530 Abidjan 28 (Côte d'Ivoire).

⁽²⁾ Service de pédiatrie médicale du Centre Hospitalier et Universitaire de Bouaké (Côte d'Ivoire).
Adresse : 01 BP 1174 Bouaké 01, Côte d'Ivoire.

Résumé

Introduction : La pentalogie de Cantrell correspond à un défaut de fermeture de l'anneau ombilical concernant la portion sus ombilicale de la paroi abdominale secondaire à une anomalie du développement du mésoderme lors du premier stade du développement embryonnaire.

Observation : Il s'agit d'un nouveau-né vivant à terme, de sexe féminin, référé au service de Néonatalogie du CHU de Bouaké à neuf (9) heures de vie pour malformation congénitale. La grossesse a été peu suivie avec aucun bilan prénatal. Les paramètres à la naissance étaient, Poids 2750g, Taille 48cm APGAR : 7-8 à la 1ère et la 5e minute, PC : 33cm. A l'admission, la patiente avait une coloration rose, eupnéique avec un examen neurologique normal. Elle présentait un défaut de la paroi thoracique laissant apparaître une masse battante faisant penser au cœur, dont l'apex est orienté vers le haut en direction du menton. Il n'y avait pas de membrane séreuse sur la face externe du cœur. Cette malformation thoracique s'accompagnait d'un défaut de la paroi abdominale laissant apparaître une masse sus-ombilicale faisant évoquée une omphalocèle. La sérologie toxoplasmique revenue positive, les sérologies syphilitique et rubéolique sont revenues négative. Le caryotype n'a pu être réalisé. L'échographie cardiaque a retrouvé un cœur malformé présentant un ventricule unique type droit avec cavités cardiaque gauche rudimentaires. La tomodensitométrie thoracique à la recherche d'une malformation sternale et du diaphragme n'a pu être réalisé. Les parents sont sortis contre avis médical à J4 de vie. Le nouveau-né est décédé à J9 de vie à domicile.

Conclusion : Pentalogie de Cantrell est une malformation congénitale extrêmement rare dont le pronostic reste tributaire de la sévérité de l'anomalie cardiaque associée d'où l'intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire

Mots clés : pentalogie de Cantrell, ectopie cardiaque, malformation congénitale, Côte d'Ivoire

Abstract

Introduction : Cantrell's pentalogy corresponds to a defect in umbilical ring closure involving the supra-umbilical portion of the abdominal wall, secondary to an anomaly in mesodermal development during the first stage of embryonic development.

Observation : This was a full-term female neonate referred to the Neonatology Department of Bouaké University Hospital at nine (9) hours of age for congenital malformation. The pregnancy was poorly monitored, with no prenatal check-up. Birth parameters were: weight 2750g, height 48cm APGAR: 7-8 at 1 and 5 minutes, CP: 33cm. On admission, the patient was pink, eupneic and had a normal neurological examination. She presented with a chest wall defect revealing a beating mass reminiscent of the heart, with the apex pointing upwards towards the chin. There was no serous membrane on the outer surface of the heart. This thoracic malformation was accompanied by a defect in the abdominal wall, revealing a supraumbilical mass suggestive of an omphalocele. Toxoplasma serology came back positive, and syphilitic and rubella serologies were negative. Karyotype could not be performed. Cardiac ultrasound revealed a malformed heart with

Auteur correspondant :

Dr Azagoh-Kouadio Richard : Service de Pédiatrie médicale et spécialités, Centre Hospitalier Universitaire de Angré, 28 BP 1530 Abidjan 28 (Côte d'Ivoire).

Tel: +225 07 83 12 69

E-mail: azagoh.richard@gmail.com

a single right ventricle and rudimentary left heart chambers. A thoracic CT scan for sternal and diaphragmatic malformations could not be performed. The parents were discharged against medical advice at 4 days of age. The newborn died on the 9th day at home.

Conclusion : Pentalogy of Cantrell is an extremely rare congenital malformation whose prognosis depends on the severity of the associated cardiac anomaly, hence the importance of multidisciplinary management.

Keywords: Pentalogy of Cantrell, cardiac ectopy, congenital malformation, Côte d'Ivoire

Introduction

La pentalogie de Cantrell correspond à un défaut de fermeture de l'anneau ombilical concernant la portion sus ombilicale de la paroi abdominale secondaire à une anomalie du développement du mésoderme lors du premier stade du développement embryonnaire. Elle a été décrite pour la première fois par Cantrell en 1958. C'est une anomalie congénitale extrêmement rare associant cinq malformations cardinales : une hernie supra ombilicale de la paroi abdominale, un défaut de la partie antérieure du diaphragme et du péricarde diaphragmatique, une anomalie de la partie basse du sternum et des malformations cardiaques [1]. Nous rapportons un cas de pentalogie de Cantrell, diagnostiqué dans l'unité de Néonatalogie du Centre hospitalier et universitaire de Bouaké. L'objectif étant de décrire les principaux aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs de cette anomalie congénitale rare pour l'amélioration du pronostic.

Observation

Il s'agit d'un nouveau-né vivant à terme, de sexe féminin. Il est né par voie basse dans un centre de santé et référé au service de Néonatalogie du CHU de Bouaké à neuf (9) heures de vie pour malformation congénitale. Elle est cadette d'une fratrie de 4 enfants dont une paire de jumeau décédé à la naissance. Ses frères et sœurs ne présentent aucune malformation congénitale visible. Le père est âgé de 26ans et la mère 24 ans. Il n'y avait pas de notion de consanguinité. La mère a réalisé quatre (04) consultations prénatales, le bilan prénatal était incomplet. La sérologie toxoplasmique, rubéolique et syphilitique sont revenues négative. Elle n'a pas réalisé d'échographie prénatale. Les prophylaxies n'ont pas été respectées ; la mère n'a pas bénéficié d'acide folique. Elle a fait un paludisme au premier trimestre et une infection urogénitale au troisième trimestre. Les paramètres à la naissance étaient, Poids 2750g, Taille 48cm APGAR : 7-8 à la 1ere et la 5e minute, PC : 33cm. A l'admission, le nouveau-né avait une bonne impression générale avec une coloration rose des téguments. La respiration était calme et régulière avec fréquence à 50 cycles/minutes. L'examen neurologique était normal. On notait un défaut de la paroi thoracique antérieure laissant apparaître une masse battante faisant penser au

cœur, dont l'apex est orienté vers le haut en direction du menton (figure 1 -A). Il n'y avait pas de membrane séreuse sur la face externe du cœur. Cette malformation thoracique s'accompagnait d'un défaut de la paroi abdominale laissant apparaître une masse sus-ombilicale d'environ 8 cm de diamètre contenant des anses et recouvertes d'une membrane translucide (figure 1 -B)



Figure 1 (A) (B) : (A) Défaut de la paroi thoracique antérieure laissant apparaître une masse battante faisant penser au cœur, dont l'apex est orienté vers le haut en direction du menton. (B) Défaut de la paroi abdominale antérieure laissant apparaître une masse sus-ombilicale d'environ 8cm de diamètre contenant des anses et recouvertes d'une membrane translucide.

Le cordon ombilical d'aspect normal situé à la partie inférieure de la masse. La fréquence respiratoire était de 6cycles/min, fréquence cardiaque 140 pulsations par minutes, saturation pulsée à l'air ambiant 98%, le murmure vésiculaire était bien perçu dans les deux hémithorax sans râles. La fontanelle antérieure était normo tendue. La succion efficace et la réactivité était bonne. La sérologie toxoplasmique a mis en évidence la présence IgM anti-toxoplasmique, les sérologies syphilitique et rubéolique sont revenues négative. L'échographie cardiaque a retrouvé un cœur malformé présentant un ventricule unique type droit avec des cavités cardiaques gauches rudimentaires. La tomodensitométrie thoracique à la recherche d'une malformation sternale et du diaphragme n'a pu être réalisé les parents sont sortis contre avis médical à J4 de vie. Le nouveau-né est décédé à domicile à J9 de vie.

Discussion

La pentalogie de Cantrell est une anomalie congénitale extrêmement rare. Elle a été décrite pour la première fois par Cantrell en 1958. Elle associerait une cordia ectopis à un défaut de la paroi abdominale antérieure. [1]. La cordia ectopis est une malformation congénitale rare décrite comme une malposition partielle ou complète du cœur à l'extérieur de la cage thoracique. Quatre types ont été décrits : cervical (5%), thoracique (65%), abdominal (10%) et thoracoabdominale (20%) [2]. La forme thoraco-abdominale est

généralement associée à la pentalogie de Cantrell ou une de ses variantes qui inclut un sternum bifide, un défaut du diaphragme, de la paroi abdominale antérieure ainsi qu'une malformation intracardiaque [3]. La majorité des patients décrits dans la littérature avaient des malformations cardiaques associées [4]. Il s'agit généralement de défaut du septum interauriculaire ou interventriculaire, voire une tétralogie de falot. Les anomalies de la paroi abdominale comprennent l'omphalocèle, le diastasis, le recti et la hernie ombilicale ou une combinaison de ces anomalies. Cependant, la forme la plus commune est celle avec omphalocèle [5]. L'incidence estimée de ce syndrome rare est d'environ 5,5 pour un million de naissances vivantes [6]. Sa prévalence estimée est trois fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes. [7]. Dans sa forme complète, elle associe les cinq anomalies majeures [5]. Des formes incomplètes du syndrome avec une combinaison d'au moins deux défauts ont été rapportées dans la littérature [1]. Toyama a classé la pentalogie en 3 classes. Dans notre cas, le nouveau-né présentait une anomalie de la paroi abdominale associée à un défaut thoracique et des malformations cardiaques (classe 3) [8]. Le diagnostic peut se faire en anténatal avec l'échographie prénatale au cours du premier trimestre de la grossesse [9 ; 10]. Dans notre observation, la mère n'a réalisé aucune échographie prénatale du fait des moyens financiers insuffisants. Cette échographie aurait pu permettre la visualisation des anomalies fœtales et aider à la planification de la prise en charge chirurgicale [11]. L'apparition de la pentalogie est considéré comme sporadique. Le taux de survie de la forme complète de pentalogie de Cantrell est inférieur à 20% [12] et selon Vasquez [13] le taux de survie atteint 37,3% après chirurgie. Des études récentes ont rapporté une croissance normale jusqu'à l'âge de six ans chez les enfants ayant bénéficié d'une correction chirurgicale précoce [12].

Conclusion

Pentalogie de Cantrell est une malformation congénitale extrêmement rare dont le pronostic reste tributaire de la sévérité de l'anomalie cardiaque associée d'où l'intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire.

Consentement éclairé

Le consentement verbal du père de l'enfant a été obtenu avant la rédaction et la publication du manuscrit.

Contribution des auteurs

Tous les auteurs ont participé intellectuellement à la préparation et à la révision du manuscrit avant sa soumission.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en rapport avec le manuscrit.

Références

- [1] Cantrell JR, Haller JA, Ravith MM (1958) A syndrome of congenital defects involving the abdominal wall, sternum, diaphragm, pericardium and heart. *Surg Gynecol Obstet* 1958 ; 107: 602-614
- [2] Tantchou Tchoumi Jacques Cabral, Alessandro Giamberti, Gianfranco Butera, Alessandro Frigiola, Ambassa Jean Claude. Extrathoracic heart in northern Cameroon: a case report. *Pan African Medical Journal*. 2009; 2(8): 1-5
- [3] Apte AV. Thoraco-Abdominal Ectopia Cordis: A Rare Entity - Case Report and Review of literature. *People's Journal of Scientific Research*. 2008 ; 1 : 31-33
- [4] Ghritlaharey Rajendra K, Budhwani KS et Jyoti Srivastava. Thoracoabdominal Ectopia Cordis: A Report of Two Cases. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2011 ; 5(3) : 631-634
- [5] Jeroen HL van Hoorn, Rob MJ Moonen, Clément JR Huysentruyt, LW Ernest van Heurn, Jos PM Offermans, ALM Twan Mulder. (2008) Pentology of Cantrell: two patients and a review to determine prognostic factors for optimal approach. *Eur J Pediatr* 167: 29-33
- [6] Carmi R, Boughman JA (1992) Pentology of Cantrell and associated midline anomalies : a possible ventral midline developmental field. *Am J Med Genet* 42 :90-95
- [7] Oguk F, Sitienei L, Ongeti C, Ngeno S, Kipchir chir C, Ndiangui F, et al. Antenatal diagnostics of pentology if Cantrell in East Africa: A case report. *International Journal of Advanced Research*. 2015; 3: 653-658.
- [8] Toyama WM. Combined congenital defects of the anterior abdominal wall, sternum, diaphragm, pericardium, and heart: A case report and review of the syndrome. *Pediatrics*. 1975 ; *Gynecol Reprod Health*, 2018, 2 (2) : 5-5
- [9] Mukhtar-Yola M Mohammad AM Faroul ZL Al Hassan SU Adeleke SI Aji AA Asani MO : Pentology of Cantrell -A Case Report from Nigeria. *Nigerian Journal of Paediatrics* 2012 ;39 (1) : 31 -34
- [10] Leno DWA, Sy T, Camara MK, Toino J, Hyjazi Y and Keita N: Pentology of Cantrell: A Case Report Diagnosed Using Antenatal Ultrasound in Conakry (Guinea). *J Womens Health, Issues Care* 2015 ; 4 :4
- [11] Leul Adane, Alemayehu Bedane, Ashenafi Abe ra, et al. MRI Findings in Pentology of Cantrell with Ultrasound Correlation: Addis Ababa, Ethiopia. *Gynecol Reprod Health*. 2018 ; 2(2) : 1-5
- [12] Naburi, H., Assenga, E., Patel, S. et ali: Class II pentology of Cantrell. *BMC Res Notes* 8, 318 (2015). <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1293-7>
- [13] Vazquez-Jimenez JF, Muehler EG, Daebritz S et al: Cantrell's syndrome : a challenge to the surgeon. *Ann Thorac Surg* 1998 ; 65 : 1178-1185

Unilateral Congenital Upper Eyelid Eversion in a Neonate: A case report

Éversion congénitale unilatérale de la paupière supérieur chez un nouveau-né : à propos d'un cas

Atitallah. S ^(1,2), Ben Ayed. M ^(1,2), Ben Rabeh. R ^(1,2), Missaoui. N ^(1,2), Yahyaoui. S ^(1,2),
Bouyahia. O ^(1,2), Mazigh. S ^(1,2), Boukthir. S ^(1,2)

⁽¹⁾ Pediatric Department C, Bechir Hamza Children's hospital, Tunis, Tunisia

⁽²⁾ Faculty of Medicine of Tunis, University Tunis El Manar, Tunis, Tunisia

ABSTRACT

Congenital upper eyelid eversion (CUEE) is a rare ocular condition, typically presenting bilaterally, with few documented cases of unilateral involvement. We report a case of unilateral CUEE in a 3-hour-old male neonate, also presenting with bilateral clubfoot. Conservative management, including saline irrigation and antibiotic eye drops, led to full resolution of the eyelid eversion within five days. This case highlights the successful management of unilateral CUEE and its rare association with other congenital anomalies, suggesting a potential genetic origin.

Key words : Eyelid eversion, Congenital, Neonate, clubfoot

RÉSUMÉ

L'éversion congénitale de la paupière supérieure (ECPS) est une affection oculaire rare, se présentant généralement de manière bilatérale, avec peu de cas documentés d'atteinte unilatérale. Nous rapportons un cas d'ECPS unilatérale chez un nouveau-né de 3 heures, présentant également des pieds bots. Le traitement conservateur, incluant des irrigations salines et des collyres antibiotiques, a permis une disparition complète de l'éversion en cinq jours. Ce cas met en lumière la gestion réussie de l'ECPS unilatérale et son association rare avec d'autres anomalies congénitales, suggérant une origine génétique potentielle.

Mots clés : Éversion palpébrale, Anomalie congénitale, Nouveau-né, Pied bot

Introduction

Congenital upper eyelid eversion (CUEE) is a rare but benign ocular condition characterized by the outward turning of the upper eyelid, often resulting in conjunctival exposure and potential visual impairment [1]. First described in 1896 as a case of double congenital ectropion [2], CUEE has been associated with several factors, including birth trauma, reduced orbicularis muscle tone, and incomplete fusion of the orbital septum with the levator aponeurosis. Conservative management approaches, such as topical hypertonic therapy, lubricants, and association of antibiotics and corticosteroids, have been suggested as effective treatments for CUEE [1,3]. Early intervention is crucial to restore both the anatomical and functional position of the eyelid, and to prevent corneal complications [4]. In this report, we present a case of unilateral CUEE, highlighting its clinical presentation and successful management.

Case report

A three-hour-old male neonate of Ivorian origin, born to non-consanguineous parents and with no significant family history, was admitted for polymorphic syndrome. The pregnancy was irregularly monitored and complicated by gestational diabetes mellitus. Viral serologies were negative throughout the pregnancy. The newborn was delivered post-term via cesarean section due to a bicornuate uterus, with no signs of fetal distress at birth. On examination, the neonate was vitally stable. His height, weight and head circumference were within normal ranges. Additional findings included caput succedaneum and bilateral clubfoot. Ophthalmic examination revealed severe chemosis of the left eye, with complete eversion of the upper eyelid and exposure of the tarsal plate, while the right eye appeared normal (Figure 1). The eyelids were carefully separated to inspect the globes, which were of normal size in both eyes.

Corresponding author :

Dr Sofien Atitallah : Faculty of Medicine of Tunis, University Tunis El Manar, Tunis, Tunisia

Tel: +21622682866

E-mail: sofien.atitallah@gmail.com



Figure 1: Clinical photograph upon presentation showing (A) pronounced chemosis with full eversion of the upper eyelid and (B) caput succedaneum

The infectious workup results were normal, and both orbital and transfontanelar ultrasounds showed no abnormalities. Unfortunately, a genetic study could not be performed due to socio-economic issues. Management of the eyelid eversion was conservative. Treatment included regular eye irrigation with saline solution, antibiotic and antiseptic eye drops, and covering the eyelid with a sterile compress. Chemosis gradually resolved over the course of five days, enabling manual repositioning of the eyelid (Figure 2).



Figure 2: Clinical photograph on the fifth day from the presentation showing resolution of the chemosis

Discussion

In this paper, we report a rare case of unilateral CUEE in a neonate, associated with bilateral clubfoot. While CUEE is an uncommon condition, its co-presentation with other congenital anomalies has been rarely reported [1], making this case notable. The absence of any significant family history and the patient's birth to non-consanguineous parents suggest that the condition is likely sporadic. However, a genetic predisposition cannot be excluded, especially considering the association with other developmental anomalies. The pathogenesis of CUEE is not fully understood, though several anatomical factors have been implicated, including orbicularis oculi muscle hypotonia, lack of lateral canthal ligament support, and abnormalities in the fusion of the orbital septum with the levator aponeurosis [5]. Unilateral cases of CUEE, like the one presented here, are exceedingly rare [6,7]. Most reported cases involve bilateral eyelid eversion [1,2,8]. This raises important questions about

whether unilateral CUEE might represent a distinct clinical subtype or simply a variation in the severity of the condition. While bilateral CUEE has often been linked to systemic syndromes or birth trauma [9], the absence of such factors in our case supports a congenital origin. However, the presence of caput succedaneum introduces the possibility of a traumatic contribution. Although caput succedaneum is generally benign and resolves spontaneously, its association with CUEE and bilateral clubfoot in this case raises the question of whether mild birth trauma could have exacerbated an underlying congenital predisposition. The association of CUEE with other congenital anomalies like clubfoot, may offer important insights into the etiology of these conditions. Clubfoot, reported in several syndromes such as Down syndrome [9,10], was present in this case without other dysmorphic features suggestive of chromosomal abnormalities. These findings could suggest an underlying genetic disorder, potentially affecting multiple developmental pathways. Unfortunately, due to socio-economic constraints, genetic testing could not be performed in our case, leaving the exact etiology unresolved. However, the absence of significant family history makes a *de novo* genetic mutation a plausible explanation. Previous reports have documented cases of CUEE associated with systemic anomalies, such as umbilical hernia or other musculoskeletal malformations [1,7]. Additionally, CUEE can manifest a few days after birth, supporting the importance of close monitoring of newborns with congenital anomalies [11]. Such measures are crucial to ensure timely intervention and to avoid complications that could arise from delayed treatment, such as keratopathy and corneal perforation [9]. Conservative management, as employed in this case, remains the standard treatment for CUEE. It aims to reduce conjunctival chemosis, prevent infection, and allow spontaneous correction of the eyelid position [5,12]. This typically includes moist dressings, pressure patching, topical antibiotics, and lubricants [1,4]. Our case supports the evidence that conservative treatment remains the cornerstone of management for uncomplicated CUEE, with a favorable prognosis. In more severe cases, where conjunctival chemosis persists, corticosteroids may be used to reduce inflammation, either via subconjunctival injection or systemic route [4,12]. However, surgical intervention is typically reserved for refractory cases or when complications arise. It includes invasive approaches such as temporary tarsorrhaphy or hyaluronic acid injections [4,9,12]. Fortunately, our patient responded well to conservative treatment, with resolution of chemosis and successful manual repositioning of the eyelid within five days, avoiding the need for surgery.

Conclusion

This case highlights a unique presentation of unilateral CUEE in association with clubfoot, adding to the limited literature on this rare ocular condition. Imme-

diate diagnosis and treatment are vital to restore the anatomical and functional alignment of the eyelid and to prevent corneal complications. While conservative management remains effective, further research is needed to elucidate the genetic or developmental factors that may contribute to the pathogenesis of CUÉE and its associated anomalies. Genetic studies in similar cases could provide valuable insights into the mechanisms of this rare congenital condition.

References:

- [1] Sayadi J, Malek I, Abid Y, Gouider D, Mekni M, Chebbi A, Nacef L. Case report: Severe presentation of a syndromic congenital bilateral upper eyelids eversion. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Jan 25;74:103279.
- [2] Adams A.L. Congenital eversion of the upper eye lid. *Med Fortn*. 1896;9:137-138.
- [3] Ramos-Dávila EM, Ruiz-Lozano RE, Lam-Franco L, Ferran CG, Paez-Garza JH. Congenital eyelid imbrication syndrome in a Hispanic newborn: case report and review of the literature. *J AAPOS*. 2023 Feb;27(1):49-52.
- [4] Farah E, Touzé R, Galatoire O. Management of congenital upper eyelid eversion. *Orbit*. 2023 Jun;42(3):354.
- [5] Shinder R, Langer PD. Unilateral Congenital Eyelid Eversion Causing Marked Chemosis in a Newborn. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2011;48 Online:e1-2.
- [6] Sarkar S, Raja G, Agarwal D, Kasturi N, Jossy A. Unilateral congenital eyelid eversion syndrome. *Indian J Ophthalmol - Case Rep*. 2022 Sep;2(3):837-838.
- [7] Anderson SG, van Niekerk P, Roodt F, Els-Gousard I. Unilateral congenital eyelid eversion: An unusual presentation. *South Afr J Child Health*. 2020 Sep;14(3):161-163.
- [8] Qidwai N, Bukhari SS, Rameez F. Congenital eyelid imbrication syndrome: A rare occurrence in Pakistan. *J Pak Med Assoc*. 2024 Jun;74(6):1178-1179.
- [9] Al-Hussain H, Al-Rajhi A.A., Al-Qahtani S, Meyer D. Congenital upper eyelid eversion complicated by corneal perforation. *Br. J. Ophthalmol*. 2005;89(6):771.
- [10] Viaris de le Segno B, Gruchy N, Bronfen C, Dolley P, Leporrier N, Creveuil C, Benoist G. Prenatal diagnosis of clubfoot: Chromosomal abnormalities associated with fetal defects and outcome in a tertiary center. *J Clin Ultrasound*. 2016 Feb;44(2):100-5.
- [11] Gilbert HD, Smith RE, Barlow MH, Mohr D. Congenital upper eyelid eversion and Down's syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1973 Mar;75(3):469-472.
- [12] Daniel P, Cogen M. Conservative management



Essai randomisé pragmatique des corticostéroïdes et de l'épinéphrine inhalée pour la bronchiolite en milieu de réanimation

Daya. A ⁽¹⁾, Thabet. F ⁽¹⁾, Chouchane. S ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Service de pédiatrie, Hôpital universitaire Fattouma Bourguiba, Monastir

La bronchiolite aiguë est la cause la plus fréquente d'admissions en milieu de soins intensifs pédiatriques et suscite des préoccupations importantes pour le personnel soignant. La prise en charge de la bronchiolite reste controversée, et plusieurs lignes directrices ne recommandent pas l'utilisation systématique des corticostéroïdes.

Nous présentons ici un essai randomisé pragmatique et multicentrique sur l'utilisation des corticostéroïdes systémiques et des nébulisations d'épinéphrine afin d'évaluer si cette combinaison réduirait la durée de la ventilation à pression positive (VPP) chez les nourrissons atteints de bronchiolite admis en soins intensifs en Australie et en Nouvelle-Zélande entre juillet 2013 et novembre 2019. Cette étude a été réalisée par Ben Gelbart et al., et publiée dans *The Journal of Pediatrics* en 2022 (244 :17-23).

Participants et critères de sélection

Les effets combinés de la présence de liquide intra pulmonaire, de la perte de surfactant et de l'augmentation de la perméabilité alvéolo-capillaire entraînent une diminution de la compliance pulmonaire, une augmentation du shunt intra pulmonaire droit gauche, une atélectasie, une alvéolite ou un œdème pulmonaire non cardiogénique.

Prise en charge pré hospitalière :

Les nourrissons ont été sélectionnés après le consentement des parents et randomisés à l'admission en soins intensifs. Les nourrissons âgés de moins de 18 mois et présentant une bronchiolite étaient éligibles jusqu'à 4 heures après leur admission en réanimation. Le diagnostic reposait sur la présence d'un premier ou deuxième épisode de dyspnée sifflante ou de détresse respiratoire associée à une infection des voies respiratoires, des signes radiologiques de distension thoracique ou des signes cliniques tels qu'un freinage expiratoire.

Protocole

Le groupe témoin a reçu des soins standards sans placebo. Les corticostéroïdes et les nébu-

lisations d'épinéphrine étaient autorisés dans le groupe témoin uniquement en cas de stridor post-extubation. En plus des soins standards, les participants du groupe d'intervention ont reçu une dose initiale parentérale de dexaméthasone (0,6 mg/kg) ou, en cas d'indisponibilité, une dose de méthylprednisolone (4 mg/kg par voie intraveineuse) ou, en l'absence d'accès veineux, de la prednisolone (4 mg/kg par voie orale), suivie de 1 mg/kg/8h de prednisolone pendant 3 jours, puis quotidiennement pendant 3 jours. En plus de la dose initiale de corticostéroïde, 5 doses d'épinéphrine nébulisée ont été administrées (0,05 ml/kg d'adrénaline à 1 % ou 0,5 ml/kg de 1/1000 diluée avec 6 ml de sérum salé isotonique) toutes les demi-heures, puis toutes les 1 à 4 heures pendant les 3 premiers jours, puis au besoin pendant 3 jours.

Résultats et discussion

Deux cent onze enfants ont été inclus, dont 107 randomisés dans le groupe d'intervention et 104 dans le groupe témoin. Le résultat principal était la durée de la VPP en heures entre la randomisation et la sortie des soins intensifs: Elle était de 26,4 heures dans le groupe d'intervention contre 39,9 heures chez les témoins, avec un ratio ajusté de 0,66, $p = 0,001$. Une interaction avec les maladies pulmonaires chroniques ($p = 0,025$) et l'infection par le VRS ($p = 0,018$) a été observée. Parmi les nourrissons sous lunettes à haut débit (LHD) ou NCPAP lors de la randomisation, il y a eu 24 escalades (de la LHD à la NCPAP, ou de la NCPAP à la ventilation mécanique) dans le groupe témoin, contre 14 escalades dans le groupe d'intervention. Les effets indésirables ont été signalés chez 39 patients dans le groupe témoin contre 41 nourrissons dans le groupe d'intervention, il s'agissait le plus souvent d'une tachycardie sinusale. Un épisode de tachycardie supraventriculaire a été noté chez un patient recevant de l'épinéphrine nébulisée via la NCPAP, qui s'est résolu spontanément. Un autre patient a présenté

Auteur correspondant :

Dr Farah Thabet

Adresse : Service de pédiatrie CHU Fattouma Bourguiba Monastir

une bradycardie et une hypotension nécessitant une brève réanimation cardio-pulmonaire, mais cela s'est produit 48 heures après l'administration de l'adrénaline. L'intervention a presque réduit de moitié la durée de la NCPAP et de la ventilation mécanique chez les enfants les plus gravement atteints. Cependant, aucun effet sur la durée de l'hospitalisation n'a été observé. L'essai a réduit de moitié la durée de la VPP dans les bronchiolites à VRS mais n'a eu qu'un effet minime sur la bronchiolite à VRS négatif. La principale limite de l'étude réside dans sa conception ouverte, sujette à des biais qui peuvent influencer les résultats, puisque la durée de la VPP a été déterminée par des cliniciens non aveugle à l'étude, sans protocole de sevrage strict. Les cliniciens ont peut-être été plus enclins à intensifier le traitement ou à sevrer plus lentement dans le groupe témoin, d'autant plus que l'utilisation de l'optiflow était relativement nouvelle au début de l'essai.

Conclusion

Chez les nourrissons atteints de bronchiolite sévère nécessitant une hospitalisation en milieu de réanimation, l'association des corticostéroïdes et des nébulisations d'épinéphrine a entraîné une réduction significative de la durée de la ventilation à pression positive dans cette étude.



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 : cnejja.pers@gmail.com

Joindre en pièces attachées :

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

Présentation générale des articles:

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

Le manuscrit se compose des éléments décrits ci-dessous :

Page de titre : elle doit comporter ;

- Titre de l'article (en évitant les titres long et les sous-titres)
- Titre en anglais

- L'initiale du prénom et le nom des auteurs
- Les coordonnées complètes des services ou laboratoires d'origine et l'université avec l'indication d'appartenance de chacun des auteurs

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

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

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

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

Résumé et mots clés :

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

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

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

Recommandations pour la pratique clinique :

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

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

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

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

Premier article : question

Deuxième article : réponse

Mise au point : 18 pages et 50 références

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

Références :

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

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

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

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

Exemples de références :

Article de périodique classique :

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

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

Ouvrage :

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

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

Chapitre issu d'un ouvrage collectif :

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

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

Conférence de consensus ou une recommandation

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

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

Référence consultable sous format électronique:

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

- [6] Morse S. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerge Infect Dis* [En ligne]. 1995 Juillet [24] : (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



